

Klaus Löhner

1

ZUR KLINIK DES MALIGNEN MELANOMS
BEOBACHTUNGEN UND
ERFAHRUNGEN AN PATIENTEN
DER UNIVERSITÄTS-HAUTKLINIK
FRANKFURT AM MAIN AUS DEN JAHREN
1950 – 1960

1963

Frankfurt am Main 1964



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Hautklinik der Universität Frankfurt am Main
Kommissarischer Direktor: Professor Dr.E.Landes

ZUR KLINIK DES MALIGNEN MELANOMS
Beobachtungen und Erfahrungen an Patienten
der Universitäts-Hautklinik Frankfurt am Main
in den Jahren 1950-1960

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
zur Erlangung der Doktorwürde
in der Medizin
der hohen medizinischen Fakultät
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
zu Frankfurt am Main

vorgelegt von
Klaus Löhner
aus Eisenach
Frankfurt am Main 1963



Dekan: Professor Dr. Krücke
Referent: Professor Dr. G. Leonhardi
Korreferent: Professor Dr. J. Frey
Tag der mündlichen Prüfung: 10. April 1963

I. Einleitung

II. Allgemeiner Teil

- 1.) Naevuszellnaevus und malignes Melanom
- 2.) Histologische Differenzierung
- 3.) Histogenese der Melanocyten
- 4.) Diagnose und Differentialdiagnose
des malignen Melanoms
- 5.) Physikalische Nachweismethoden
- 6.) Chemische Nachweismethoden
- 7.) Die klinische Bedeutung der Melanogenurie

III. Eigenes Krankengut

Beobachtungen und Erfahrungen an Patienten
der Universitäts-Hautklinik Frankfurt am Main
in den Jahren 1950 - 1960

- 1.) Zunahme der Häufigkeit
- 2.) Alters- und Geschlechtsverteilung
- 3.) Pigmenttyp und Haarfarbe
- 4.) Familiäres Vorkommen
- 5.) Vorausgehende Erkrankungen
- 6.) Klinische Daten der Patienten:
Blutsenkungsgeschwindigkeit, Blutbild
und Elektrophorese
- 7.) Die Melanogenreaktion
- 8.) Lokalisation des Primärtumors
- 9.) Pigmentierung, Form, Größe, Konsistenz,
Oberfläche und umgebende Haut
- 10.) Entstehung des malignen Melanoms

11.) Untersuchung des Einflusses verschiedener Faktoren auf den Verlauf der Erkrankung

- a) SYLVEN-Stadium bei der Aufnahme
- b) Alter und Geschlecht
- c) Größe des Primärtumors
- d) Verletzungen des bzw. traumatisierende Manipulationen am Tumor
- e) Sitz des Primärtumors
- f) Entstehung des malignen Melanoms
- g) Bestand des Primärtumors
- h) Therapie des malignen Melanoms
 - α) Strahlentherapie
 - β) Operation
 - γ) Kombinierte Behandlung

IV. Zusammenfassung

V. Literaturverzeichnis

I. Einleitung

Das maligne Melanom verdient aus verschiedenen Gründen besondere Beachtung. Keine andere bösartige Geschwulst weist eine gleiche Malignität und ein gleiches ubiquitäres Wachstum im Organismus auf. Zum Unterschied von anderen Hauttumoren zeigt das maligne Melanom schon früh die Neigung zur lymphogenen oder hämatogenen Absiedelung. Die Metastasierung ist völlig unberechenbar. Die Prognose des malignen Melanoms galt bisher als infaust. Die früher sehr pessimistische Beurteilung ist jetzt einer etwas optimistischeren Auffassung gewichen. Die Therapie des malignen Melanoms ist jedoch seit einigen Jahren Gegenstand heftiger Kontroversen zwischen den Vertretern einer reinen Strahlentherapie (1 - 7) und denjenigen, die ein ausschließlich chirurgisches Vorgehen fordern (8 - 11). In den letzten Jahren hat sich dieser Streit etwas gemildert. Die bessere Kenntnis des Krankheitsbildes und neuere Erfahrungen über den Verlauf haben zu der Auffassung geführt, daß je nach dem vorliegenden klinischen Bild beide Behandlungsmethoden allein oder in Kombination zur Anwendung kommen sollten (12 - 15). Die Wahl der Therapieform muß also von Fall zu Fall entschieden werden. Die weitere Diskussion bezieht sich besonders auf den Einfluß verschiedener Faktoren auf den Verlauf wie z.B. traumatisierende Manipulationen am Tumor usw.

Aus diesen Gründen erschien es wünschenswert, die Beobachtungen, die in den letzten 10 Jahren an der Frankfurter Universitäts-Hautklinik (damaliger Direktor Professor Dr.Dr.O.Gans) gemacht wurden, zu sichten und die dabei gemachten Erfahrungen niederzulegen. Zunächst wird in einem allgemeinen Teil über Entstehung,

Klinik und Diagnostik des malignen Melanoms berichtet. Im speziellen Teil wurden die Beobachtungen und Erfahrungen am eigenen Krankengut zusammengestellt und besprochen. Den einzelnen Kapiteln sind jeweils die Ergebnisse der Literatur vorangestellt. Auf eine statistische Behandlung der Ergebnisse wurde wegen der Kleinheit des Kollektivs verzichtet.

II. Allgemeiner Teil

1.) Naevuszellnaevus und malignes Melanom.

Eine enge Beziehung besteht zwischen dem malignen Melanom und dem Naevuszellnaevus.

Ganz allgemein sind Naevi umschriebene Dysplasien embryonaler Abstammung, die bei der Geburt schon vorhanden sind oder erst im Laufe des Lebens auftreten. Sie kommen in allen Elementen des Hautorgans vor. Die Naevi können nicht als fixe Neoplasien betrachtet werden, da sie die Fähigkeit besitzen, sich weiter zu entwickeln und sich auszubreiten. GOUGEROT (16) bezeichnet ihr Verhalten als das der gutartigen evolutiven Tumoren. Andererseits können sie aber maligne entarten. Hierbei ist bekannt, daß sehr heterogene Faktoren, wie Trauma, Licht, Gravidität usw. eine Rolle bei dieser Umwandlung spielen. Diese Annahme wird jedoch von SIEMENS (17) bestritten.

Die meisten Menschen besitzen zahlreiche Naevi, die in einigen Fällen eine große Neigung zur Ausbreitung und zum Wachstum aufweisen. Dieser Zustand wurde von DEGOS (18) als Terrain naevique bezeichnet. Die Vererblichkeit der Naevi, die angesehenen Autoren wie JADASSOHN (19), DARIER (20), MEIROWSKY (21) betonen, wird von SIEMENS (17) abgelehnt. Das Einzige, was unbestritten bleibt, ist die embryonale Abstammung der Naevi und hier liegt der einzige gemeinsame Charakter dieser Dysplasien.

Die Induktionstheorie, die SPEEMAN in die Entwicklungsgeschichte einführte, besagt, daß eine Differenzierung der Organe durch einen sogenannten Organisator stattfindet. Diese Vorstellung wurde in der Dermatologie von TOURAINE (22) zur Anwendung

gebracht, um die Genese zahlreicher dermatologischer Anomalien besonders der Naevi zu erklären. Nach TOURAINE (22) sind die Naevi das Resultat einer Störung der normalen Differenzierung der Organe, wobei ein Überschießen oder eine Insuffizienz des Organisators angenommen wird. Damit kann er die Existenz von hyper- und aplastischen Naevi erklären.

Die Schwierigkeit, den Begriff Naevus zu definieren läuft parallel mit der Schwierigkeit, das Bild des Naevus abzugrenzen. UNNA (23) will den Namen Naevus auf bestimmte Tumoren beschränken, welche die nach ihm benannten Naevuszellen enthalten. Diese UNNA-Zellen, die auch DARIER (20) beschrieben hat, haben eine wechselnde Gestalt. Sie sind rund, oval oder kubisch. Sie können an Epithelzellen erinnern, wenn sie in den oberen Schichten der Cutis liegen, während sie in der Tiefe Bindegewebszellen gleichen. Sie gruppieren sich in Nestern, weshalb sie auch als Theka-Naevi bezeichnet werden und sind mit Pigment beladen. Auf die Histogenese dieser Zellen wird später eingegangen. Im allgemeinen wird jedoch angenommen, daß diese Zellen in vielen Naevi fehlen.

Vom histologischen Standpunkt aus werden zwei Arten von Naevi unterschieden: 1. Die Naevuszellnaevi, die den Naevi pigmentosi entsprechen. Sie enthalten UNNA-Zellen, die mit Pigment beladen sind, und können bösartig werden. 2. Die Naevi, die durch Hyper- oder Hypoplasie einer normalen Zellart ohne einen besonderen Zelltyp entstehen, z.B. Schweißdrüsen-naevi, Talgdrüsen-naevi, teleangiektatische Naevi etc. Die zweite Gruppe wird auch als naevoide Tumoren bezeichnet. GANS und STEIGLEDER (24) diskutieren diese Ansicht.

Die klassische Auffassung UNNAS (23) besagt, daß die Mehrzahl der malignen Melanome von Naevuszellnaevi abstammt. Andererseits lassen spätere Forscher diese Umwandlung nur für einen bestimmten Prozentsatz gelten (12,25). Der Verdacht einer bösartigen Degeneration eines Naevuszellnaevus wird klinisch dadurch sichtbar, daß er plötzlich zu schnell wächst, sich ausbreitet, seine Oberfläche sich vorwölbt, seine Farbe abblaßt oder nachdunkelt, daß er druck- oder spontan schmerzhaft wird, wenn er in die Tiefe infiltriert, blutet und ein entzündliches Äußeres annimmt.

Im folgenden sollen die Merkmale, die Abgrenzung und die Verlaufsmöglichkeiten des malignen Melanoms dargestellt werden. Der Begriff malignes Melanom wird synonym mit den alten Bezeichnungen: Naevus- und Melanocarcinom (UNNA), Melanosis LAENNEC, Carcinoma melanoides (J.MÜLLER), Pigmentkrebs, Melanocarcinom, Melanosarkom (VIRCHOW), Chromatophorom (RIBBERT), Melanocytoberlastom (LUBARSCH), Melanomalignom (MIESCHER), Melanoblastom (MASSON) angewendet. Es ist ein bösartiger Tumor, der aus Melanoblasten besteht, die außer in der Haut noch an anderen Pigment bildenden Stellen (Pigmentblatt der Retina, Schleimhäute, Nervensystem) vorhanden sind.

In diesem Zusammenhang müssen einige Erklärungen über das 1948 durch SOPHIE SPITZ (26) beschriebene Krankheitsbild des juvenilen Melanoms angeführt werden. Es handelt sich hier um einen ganz anderen Typ des Melanoms, d.h. einen kleinen Naevuszellnaevus, der kaum pigmentiert ist und dessen Histologie eine besondere Myoblasten-ähnliche Struktur zeigt. Die verschiedenen Merkmale wurden 1954 von Mc WORTER

und WOOLNER (27) beschrieben. Die Differentialdiagnose gegenüber dem malignen Melanom haben STEIGLEDER und WELLMER (28) dargestellt.

Bei der Abgrenzung des malignen Melanoms muß man auch selten vorkommende Krankheiten betrachten, wie die Melanose circonscrite précancéreuse DUBREUILH (29). Unter dieser Bezeichnung hat der Verfasser 1912 ein Krankheitsbild, das bisher als Lentigo maligna oder "infective melanotic freckles HUTCHINSON" (infective im Sinne von extensiv) bekannt war, beschrieben. Es handelt sich hier um eine Form von im höheren Alter auftretenden Naevi, die meist im Gesicht lokalisiert sind und sich oberflächlich ausbreiten. Die Färbung ist nie gleichmäßig und die Oberfläche ist höckrig und keratotisch gestaltet. Histologisch findet sich eine deutliche Akanthose mit Hyperkeratose, stark ausgezogene Reteleisten und Maschen mit großen runden bis polygonalen Naevuszellen. Der Verlauf ist sehr wechselnd, man muß die Möglichkeit einer bösartigen Umwandlung immer in Betracht ziehen. Diese wird ebenfalls unter den oben beschriebenen klinischen Zeichen vor sich gehen und im Endstadium die vollständigen morphologischen Merkmale des malignen Melanoms aufweisen.

2.) Histologische Differenzierung

a) Naevi

Um eine deutliche Vorstellung von der Histologie des malignen Melanoms zu bekommen, muß zunächst das feingewebliche Bild des Naevuszellnaevus herangezogen werden. Histologisch ist es zur Gewohnheit geworden, den Naevuszellnaevus in einen aktiven oder Junction-

Naevus, einen ruhenden oder intradermalen Naevus und einen Mischtyp oder Compound-Naevus einzuteilen.

Der aktive Naevus zeigt an der dermo-epidermalen Grenze eine Bildung von Naevuszellen, während in der Cutis keine Naevuszellnester vorhanden sind. Sein feingewebliches Bild ist durch diese Definition gegeben und wird durch die Anwesenheit von Naevuszellen und zahlreichen Bindegewebszellen an der Basalschicht charakterisiert, wobei die Naevuszellen manchmal in Nestern gruppiert sind. Von diesen können Zellen in die Cutis abwandern. Dieser aktive Typ kann besonders häufig bösartig degenerieren.

Wenn sich die Naevuszellen in der Cutis befinden, ist eine Aktivität nicht mehr erkennbar, daher die Bezeichnung ruhender Naevus. Er ist jedoch sehr selten. Untersuchungen von Serienschnitten haben ergeben, daß fast alle primär als intradermale Naevi angesprochenen Tumoren an einigen Stellen eine Aktivität an der dermo-epidermalen Grenze zeigen. Der ruhende Naevus wird durch Nester von Naevuszellen in der Cutis, die mit Kollagenfaserbündeln umgeben sind, gekennzeichnet. Die Epidermis ist vollständig normal. In der tieferen Cutis zeigen die Naevuszellen eine spindelförmige Gestalt und sind von einer fibrösen Reaktion des Bindegewebes begleitet.

Zwischen diesen beiden Extremen sieht man viel häufiger alle Übergangsformen und spricht deshalb von Compound-Naevi. Man findet Naevuszellnester, an der dermo-epidermalen Grenze, Naevuszellnester, die in die Cutis abtropfen und Naevuszellnester in der Cutis. Diese drei Möglichkeiten können quantitativ in verschiedener Stärke auftreten, so daß sich ein sehr wechselndes Bild ergibt.

b) Maligne Melanome

VIRCHOW (30) unterschied histologisch drei verschiedene Formen: das Melanocarcinom, das Melanosarkom und als Zwischenform den Pigmentkrebs. Nach seinen Worten besitzen diese Varianten jedoch nur ein morphologisches Interesse, der klinische Verlauf ist aber der gleiche. Die VIRCHOWsche Auffassung bleibt immer gültig, aber die Beiträge moderner Autoren beweisen, daß die Polymorphie des feingeweblichen Bildes das dreiteilige Schema von VIRCHOW überschreitet.

Histologisch spielt sich das maligne Melanom an der dermo-epidermalen Grenze ab. Die Malignität drückt sich in einer Zellproliferation aus. Die Zellen zeigen vorwiegend eine spindelförmige, manchmal eine polygonale Gestalt, ihr Durchmesser beträgt 10 - 100 m μ , sie haben Kern- und Protoplasmaanomalien und sie können sich epitheliomatös oder sarkomatös gruppieren. Besonders charakteristisch sind die vielen Mitosen, sowie die Neigung der Tumorzellen, in Richtung Epidermis einzudringen. Die Zellen liegen dicht nebeneinander, man kann jedoch die Zellmembranen gut erkennen. Ihre Färbung und Pigmentladung sind verschieden. Sie zeigen nie eine epitheliale Differenzierung. Das Cytoplasma ist hell homogen, leicht acidophil mit großen oder kleinen Vacuolen. Der Kern ist rund oder ovalär, klein oder groß, manchmal multipel. Wir sehen Chromatingranula und oft ein größeres Kernkörperchen. In manchen Tumoren überwiegen die Amitosen die Mitosen.

Die Stromareaktion wird davon abhängig sein, ob sie früh auftritt oder ob sie sich als sekundäre Erscheinung an der Entartung beteiligt. Im ersten Falle findet man entzündliche Veränderungen mit einem Begleitgranulom

von mehrkernigen Leukocyten, Lymphocyten und Plasmazellen, im zweiten Falle dagegen mehr einen lymphohistiocytären Typ. Bei einem tiefer sitzenden malignen Melanom kann die Stromareaktion nicht entzündlicher Natur sein, sondern eine irridative und hyperplastische Begleitreaktion aufweisen. Hier findet man dann eine deutliche Fibrose (MIESCHER 31) und in den Stromareaktionszellen Chromato- und Melanophoren, die zusammen mit den Melanocyten verschiedene Mengen Melanin enthalten. Die Zellen in der Nähe der Epidermis geben eine stärkere DOPA-Reaktion als die tiefer liegenden. Melanin muß nicht in jedem Falle vorhanden sein: Das sogenannte amelanotische Melanom unterstreicht die moderne Auffassung von der Polymorphie dieser Krankheit bei einem klinisch gleichartigen Verlauf.

3.) Histogenese der Melanocyten

Diese Beobachtungen verpflichten uns, zur Histogenese der Melanocyten Stellung zu nehmen. UNNA (23) vertrat 1884 die Meinung, daß die Naevuszelle epidermaler Abstammung sei. Diese Naevusanlage sollte schon im Embryonalstadium und in der Jugend von der Epidermis in alveolärer oder reihenförmiger Anordnung ins Bindegewebe abtropfen. Histologisch wird diese Form als Junction- oder aktiver Naevus bezeichnet. Diese Feststellung stimmt mit der Beobachtung überein, daß der sogenannte Junction-Naevus besonders häufig bei Kindern unter 10 Jahren auftritt. 1926 kam MASSON (32) auf Grund neuer Färbemethoden zu dem Schluß, daß sowohl die Melanocyten in der Epidermis (die sog. clear cells) als auch die Naevuszellen neuraler Abstammung seien. Nach seiner Auffassung entwickeln sich die Junction-Naevi nur aus Melanocyten, während die Compound- und

intradermalen Naevi von Melanocyten und SCHWANNschen Zellen abstammen. MASSON (33) betont 1951, daß man zwischen zwei Schichten im Naevus unterscheiden muß. Er nimmt an, daß die oberflächlichen, ballenförmig gegliederten Schichten der Naevi von den epithelialen Melanoblasten der Epidermis durch die Abtropfung im Sinne von UNNA abstammen, während die tieferen spindelligen und gebündelten Schichten der Naevi ein neurogenes Geschwulstgewebe darstellen.

FEYRTER (34) lehnt diese These der Naevi als epitheliale-neurale Mischgeschwülste ab und glaubt, daß die sogenannten clear cells wohl neurogener Natur sind, hält sie aber nicht für eine einheitliche Zellart, sondern unterscheidet zwischen den clear cells als besondere Erscheinungsform der epithelialen Melanoblasten (Dendritenzellen) und den neurogenen clear cells als obersten Ausläufer der neuralen Endformationen an der Cutis-Epidermisgrenze.

SCHREUSS (35) gewinnt aus dem Verhalten gefräster Naevi bei Säuglingen neue Einblicke in das biologische Geschehen. Er beobachtete, daß gefräste Naevuszell-naevi nicht immer pigmentfrei bleiben, sondern wieder eine oberflächliche Pigmentierung bilden können. Er nimmt deshalb im Gegensatz zu UNNA an, daß die Naevusanlage nicht vom basalen Epithel ins Bindegewebe abtropft, sondern sich umgekehrt aus der Tiefe der Haut zur Oberfläche hin entwickelt.

In Übereinstimmung mit der Aussage von SCHREUSS (35): "es mangelt nicht an Hypothesen, mehr aber an Beweisen" kann trotz der Vielzahl der existierenden Meinungen eine endgültige Entscheidung nicht getroffen werden.

4.) Diagnose und Differentialdiagnose des malignen Melanoms.

Die Diagnose eines fortgeschrittenen malignen Melanoms mit cutanen Absiedelungen bzw. Lymphknotenmetastasen bereitet gewöhnlich keine Schwierigkeiten. Weniger leicht, für den weiteren Verlauf aber von ausschlaggebender Bedeutung ist die Früherkennung eines beginnenden malignen Melanoms. Die Probeexcision von Tumormaterial zur histologischen Untersuchung wird wegen der Gefahr der Ausschwemmung von Tumorzellen abgelehnt. Man ist deshalb ganz auf die klinische Diagnose angewiesen. Im folgenden seien daher nochmals die klinischen Zeichen aufgeführt, die dringend auf eine bösartige Erkrankung hinweisen:

Jedes spontane Entstehen oder schnellere Wachstum eines bereits vorhandenen braunen Hauttumors nach der Pubertät mit einer eventuellen hoförmigen Entzündung der Basis oder Umgebung.

Eine Farbänderung, besonders das Nachdunkeln eines schon länger bestehenden Naevus bzw. einer Melanose DUBREUILH.

Die Ulceration eines Naevuszellnaevus.

Schwierig ist die Erkennung eines amelanotischen Melanoms, doch zeigt dieses manchmal eine stärkere Abblassung gegenüber der umgebenden Haut oder eine Pigmentierung in der Nachbarschaft.

Treten bräunliche oder hoch entzündete Metastasen in der Nähe eines Primärtumors auf, so wird die Diagnose erleichtert.

Als subjektive Zeichen geben die Patienten Juckreiz, Blutungen oder Schmerzen an.

Nur eine große klinische Erfahrung kann zur Entscheidung beitragen, ob eine pigmentierte Hautveränderung zu den gutartigen pigmentierten Hauttumoren zu rechnen ist, oder ob ein bösartiges Melanom vorliegt. HELLRIEGEL (36) führt folgende Veränderungen der Haut auf, die differentialdiagnostisch Beachtung finden müssen:

Hauttumoren mit gelegentlicher brauner Pigmentierung:

1. Seborrhoische Warzen, basozelluläres Epitheliom
2. Pigmentiertes Papillom, Naevus verrucosus
3. Keloide, pigmentiert
4. Blutende Gefäße
5. Blutende Zysten
6. Pigmentiertes Basaliom
7. Sklerosiertes Basaliom = sklerodermiformes Basaliom
8. Pigmentiertes Plattenepithelcarcinom
9. Senile Keratose
10. Dermatose Bowen
11. Neurofibromatosis Recklinghausen
12. Neurofibrosarkom
13. Fibrosarkom
14. Morbus Kaposi
15. Xanthofibrom

Hauttumoren mit regelmäßiger brauner Pigmentierung:

16. Naevus pigmentosus
17. Blauer Naevus
18. Naevus spilus
19. Intradermalnaevus
 - Naevus pilosus
 - Naevus papillomatosus
 - Naevus verrucosus
 - Tierfellnaevus

- 20. Junktionalnaevus
- 21. Compoundnaevus
- 22. Melanose circonscrite précancéreuse
- 23. Juvenile Melanome

KALKOFF (13) betont, daß nur die Zusammenarbeit aller Kliniken und die Erfahrung eines Dermatologen oft erst die Diagnose eines malignen Melanoms gestattet. Trotz der Berücksichtigung aller klinischen Zeichen wird manchmal eine sichere Diagnose nicht möglich sein, z.B. bei einem amelanotischen Tumor. In solchen Fällen sollte man sich so verhalten, als ob ein malignes Melanom vorliegt. Erst das Urteil des Histologen beweist dann endgültig die Diagnose und ermöglicht es, vergleichbare Werte der verschiedenen Behandlungsmethoden zu geben. Die histologisch oft schwierige Unterscheidung zwischen einem Naevuszellnaevus und einem Melanom erfordert die Anfertigung von Serienschnitten. Wegen dieser besonderen Schwierigkeiten beim malignen Melanom wurde daher nach Methoden gesucht, die es erlauben, ohne Verletzung des Tumors die klinische Diagnose zu stützen.

5.) Physikalische Nachweismethoden

HESS (37) beschreibt, daß mit der Technik der Infrarotphotographie eine hervorstechende Schwärzung des Kerntumors, begleitet von einem unregelmäßigen Saum zu sehen ist.

MELCZER und KISS (38) verwenden eine elektrometrische Methode zur Diagnostik der Melanome. Sie beruht auf einer meßbaren Erniedrigung des Potentialwiderstandes der Hauttumoren. Aus der Größe der Spannungsabnahme sollen sich Schlüsse auf die Malignität ableiten lassen. Seit einiger Zeit wird auch dieses Verfahren an unserer Klinik erprobt und die ersten Ergebnisse stimmen mit denen von MELCZER überein.

6.) Chemische Nachweismethoden

a) Radioaktive Isotope.

Man hat auch versucht, chemische Substanzen, die eine gewisse Affinität zu malignen Tumoren besitzen, zur Diagnose des malignen Melanoms heranzuziehen. Hierzu verwendet man z.B. radioaktiven Phosphor (39). In schnell proliferierenden Geweben wird der Phosphor infolge des erhöhten Bedarfes im Nukleinsäurestoffwechsel vermehrt eingebaut. Injiziert man daher Phosphor-32 und mißt die Strahlung über dem Tumor und dem normalen Gewebe, so ist die Radioaktivität über dem Tumor um das Zwei- bis Dreifache erhöht (3). Diese an sich elegante Methode zur Diagnose des malignen Melanoms ist aber nicht ganz eindeutig, da einerseits jedes schnell wachsende Gewebe einen vermehrten Einbau von Phosphor-32 zeigt und andererseits die Phosphoranreicherung in den Zellen von der Stoffwechselaktivität abhängig ist, die nicht unbedingt parallel zur Malignität verläuft. Weitaus spezifischer ist die Verwendung von radioaktivem Tyrosin, das im Stoffwechsel der Melanomzelle eine Rolle spielt und in das Melanin der Tumorzelle vermehrt eingebaut wird (40). Wie Versuche von POPPE und FÄDRICH (3) zeigten, ist die Umsetzung von C-14 Tyrosin in Naevi gering, in Melanomen dagegen erhöht.

b) Nachweis von Harnmelanogenen.

Wenn pigmentierte Lebermelanome auftreten, scheiden diese Patienten im Harn ein dunkles Pigment aus, das als Melanin identifiziert werden konnte. Häufig dunkelt der bräunlich gefärbte Harn erst nach 2 - 3stündigem Stehen an der Luft. Hier werden demnach Stoffe ausgeschieden, die erst allmählich durch Luftsauerstoff in

Melanin übergeführt werden. Die Dunkelfärbung tritt augenblicklich auf, wenn man einem solchen Harn Oxydationsmittel zusetzt. Auf dieses Verhalten hat vor über 100 Jahren zuerst EISELT (41) in Prag hingewiesen und dabei erkannt, daß in diesen Harnen eine farblose Vorstufe, das sog. Harnchromogen bzw. -melanogen ausgeschieden wird, aus dem oxydativ Melanin entsteht. Es ist deshalb sinnvoller, von einer Melanogenurie statt von einer Melanurie zu sprechen.

Die Melanogenharnen geben eine Reihe sehr charakteristischer Reaktionen, wofür besonders drei Proben angewendet werden:

1. Die Ferrichlorid-Reaktion. Ferrichlorid ist ein schwaches Oxydationsmittel, das eine Braunfärbung (=Melanisierung) der Harnmelanogene bewirkt. Diese Reaktion ist jedoch ganz unspezifisch, da mit Ferrichlorid eine Dunkelfärbung im Harn mit zahlreichen anderen Substanzen auftritt, die nichts mit dem Melaninstoffwechsel zu tun haben.

2. Die Reaktion mit "Ehrlich's" Aldehyd. Diese Probe ist einerseits nach ROTHMAN (42) am empfindlichsten, andererseits aber relativ unspezifisch, da sie z.B. auch in Gegenwart von Urobilinogen und Porphobilinogen im Harn positiv ausfällt.

3. Die Thormählensche Probe (43). Wenn man in Melanogenharnen die Legal'sche Acetonprobe anstellt, so entsteht durch Nitroprussitnatrium und Kalilauge eine Violettfärbung, die nach dem Ansäuern mit Essigsäure in Blau umschlägt. Diese Reaktion tritt praktisch nur in Melanogenharnen auf und ist deshalb am spezifischsten.

7.) Die klinische Bedeutung der Melanogenurie.

Die Melanogenreaktionen wurden in den vergangenen zehn Jahren bei 59 Patienten mit malignen Melanomen⁺⁾ bei einzelnen Patienten zudem mehrfach und in den verschiedenen Stadien, angestellt. Die Diagnose konnte bei 44 Patienten histologisch gesichert werden; bei den übrigen Patienten sprach der klinische Befund und der Verlauf für ein malignes Melanom. Die Einteilung nach SYLVEN (44) ergab 11mal das Stadium I, 9mal das Stadium II und 41mal das Stadium III. Die im Stadium I und II angestellten Melanogenproben waren stets negativ. Ein primäres Lebermelanom wurde nie beobachtet. Im Stadium III waren die Reaktionen 7mal positiv und 34mal negativ. In diesem Stadium liegt in je 12 Fällen das Obduktionsprotokoll vor. Bei 4 Patienten wurden ausgedehnte pigmentierte Melanommetastasen in der Leber gefunden. In allen 4 Fällen bestand auch eine Melanogenurie. Bei den übrigen 8 Patienten fanden sich 2mal überhaupt keine Lebermetastasen; 3mal waren die Lebermetastasen amelanotisch bzw. 2mal nur teilweise pigmentiert und 1 mal waren nur einzelne kleine Lebermetastasen nachweisbar. In diesen Fällen waren die Melanogenreaktionen im Harn durchwegs negativ. Daraus ergibt sich, daß eine Melanogenurie nur bei Patienten mit pigmentierten Melanommetastasen in der Leber auftritt, wobei Anzahl und Größe der Tumoren entscheidend ist. Selbst bei ausgedehnter Metastasierung des Primärtumors in andere Organe, also auch in die Haut, können keine positiven Melanogenreaktionen erwartet werden.

⁺⁾ Dieses Krankengut ist nicht mit dem in den anderen Kapiteln zugrunde gelegten identisch.

III.

Eigenes Krankengut

Beobachtungen und Erfahrungen an Patienten
der Universitäts-Hautklinik Frankfurt am Main
in den Jahren 1950-1960.

Das maligne Melanom ist in erster Linie eine Geschwulst der Haut, häufiger ist auch das Auge befallen, praktisch kann es aber in allen Organen des Körpers entstehen. Entsprechend der Fachrichtung unserer Klinik handelt es sich bei den angeführten Patienten mit einer Ausnahme (Pat.-Nr.: 46, Auge) um Primärtumoren der Haut.

Den Untersuchungen wurden die Krankengeschichten der Klinik zu Grunde gelegt. Der Verlauf der Erkrankung wurde, soweit das möglich war, durch katamnestische Erhebungen ermittelt.

In den Jahren 1950-1960 kamen 48 Patienten mit der klinischen Diagnose malignes Melanom zur Aufnahme (siehe Übersicht). Bei 34 Patienten wurde die Diagnose histologisch gesichert durch die Untersuchung des Primärtumors oder einer Metastase (Pat.-Nr.: 4,7,10,14,16,18-30,32-35,37-48). Sieben Patienten starben an einer generalisierten Metastasierung ohne vorhergehende Histologie (Pat.-Nr.: 6,8,9,11,12,15,36). Bei einem dieser Patienten wurde die klinische Diagnose durch das Ergebnis der Sektion bestätigt. Bei sieben Patienten (Pat.-Nr.: 1,2,3,5,13,17,31) konnte die klinische Diagnose weder durch die Histologie noch durch den Verlauf gesichert werden. Es handelt sich dabei um Patienten, die einer alleinigen Strahlentherapie zugeführt wurden und bei denen keine histologische Untersuchung vorliegt. Bei allen Patienten beschränkte sich das Krankheitsbild auf den Primärtumor. Von den sieben Patienten leben vier und sind 7, 6, 21/2 und 1 1/2 Jahre

Übersicht der Patienten

Laufende Nr.:	Name	Alter	SYLVEN- Stadium	Krankenblatt- Nr.
1	Sch., Adolf	49	I	633/53
2	Sch., Martha	59	I	13/55
3	N., Maria	87	I	1711/55
4	K., Wilhelm	94	I	486/57
5	B., Heinrich	78	I	104/58
6	W., Margarete	73	I	1645/58
7	B., Anna	76	III	1210/52
8	T., Friedrich August	51	III	1099/53
9	K., Dietrich	25	II	419/53
10	T., Johannes	21	II	229/54
11	Sch., Katharina	63	III	293/54
12	E., Margarete	45	II	155/56
13	K., Paul	56	I	1215/54
14	J., Arnold	48	III	409/56
15	S., Karl	70	III	1324/57
16	K., Gustav	76	III	991/58
17	W., Johanna	37	II	143/60
18	G., Lina	60	I	886/52
19	G., Gertrud	21	I	514/56
20	K., Wilhelmine	75	I	1145/57
21	L., Georg	51	II	130/60
22	L., A.	73	III	
23	W., Hilde	31	I	1191/56
24	R., Heinrich	47	III	1359/57
25	K., Johann	44	II	215/58
26	W., Paula	53	II	924/59
27	W., Anna	51	I	1273/59

Laufende Nr.:	Name	Alter	SYLVEN- Stadium	Krankenblatt- Nr.
28	R., Philipp	38	I	784/59
29	B., Wilhelm	51	I	827/59
30	K., Heinrich	73	I	1230/59
31	R., Hedwig	55	I	845/59
32	W., Hans	61	II	625/60
33	B., Anni	61	II	176/60
34	L., Hans	52	III	873/60
35	M., Johann	63	I	985/50
36	D., Johanna	34	I	1449/53
37	B., Paul	50	III	629/54
38	St., Elisabeth	85	III	320/54
39	B., Katharina	75	II	614/55
40	H., Monika	73	I	788/57
41	P., Margarete	27	III	193/57
42	H., Berta	53	III	590/58
43	L., Therese	59	I	1030/58
44	Sch., Katharina	62	II	304/59
45	B., Ernst	36	III	622/59
46	L., Heidrun	15	III	946/59
47	Sch., Peter	52	III	405/60
48	W., Wilhelm	61	III	1353/60

nach der Behandlung ohne Symptome. Ein Patient ist verschollen. Zwei Patienten, 87 und 78 Jahre alt, verstarben wenige Monate nach der Behandlung an Diabetes bzw. Herzschlag. Bei dem Patienten, der seit 7 Jahren lebt, wurde das "Melanom" erst entdeckt, als er wegen einer anderen Hauterkrankung zur stationären Aufnahme kam. An der Innenseite der rechten Großzehe wurde eine am Rande etwas pigmentierte 0,5 x 1 cm große Erhebung gefunden und behandelt. Die klinische Diagnose erscheint da der Tumor keinerlei Beschwerden machte, ziemlich unwahrscheinlich. Bei dem Patienten, der 6 Jahre lebt, war spontan aus einer Wunde am Schienbein ein linsen-großer Tumor entstanden, der bestrahlt wurde. Bei den zwei Patientinnen, die 2 1/2 bzw. 1 1/2 Jahre überleben, ging der Tumor von einem Naevus aus. Bei der einen war der Naevus außerhalb geätzt und anschließend bestrahlt worden. Die fünfmarkstückgroße Nekrose am Schienbein wurde nochmals bestrahlt und ebenso die Lymphknoten. Die zweite Patientin hatte ein braunes erbsgroßes Knötchen unter der rechten Mamma. Die verschollene Patientin hatte ein braunes Knötchen an der rechten Fußsohle. Bei beiden verstorbenen Patienten handelte es sich um Pigmenttumoren im Gesicht, die bestrahlt wurden. Die Frage, ob es sich wirklich um maligne Melanome handelte, muß offenbleiben. Diese Daten lassen es uns gerechtfertigt erscheinen, diese sieben Patienten von den Untersuchungen auszuschließen, da keine der Angaben die Diagnose malignes Melanom stützen oder erhärten kann.

Ein Patient (Pat.-Nr.: 22) aus dem Kollektiv der oben erwähnten 34 kam mit einer Dermatomyositis zur Aufnahme. Aus der Anamnese wurde entnommen, daß es sich bei dem Primärtumor um ein malignes Melanom ge-

handelt hatte. Auch dieser Patient wurde nicht in die Untersuchung einbezogen, so daß unseren Beobachtungen ein Krankengut von 40 Patienten zu Grunde liegt, bei denen die Diagnose durch die Histologie bzw. den klinischen Verlauf in jedem Falle gesichert war.

In dem Kapitel über den Verlauf der Erkrankung reduziert sich die Zahl der Patienten nochmals. Zwei der Patienten (Pat.-Nr.: 4 u.40) verstarben kurze Zeit nach der Behandlung aus anderen Gründen als dem malignen Melanom, zwei weitere Patienten (Pat.-Nr.: 18 u.35) sind verschollen.

Um das Krankheitsbild und den Verlauf der Erkrankung bei den verschiedenen Patienten vergleichen zu können, ist es notwendig, daß das Stadium, in dem das Melanom zur Behandlung kommt, berücksichtigt wird. Wir haben dafür die Stadieneinteilung von SYLVEN (44) gewählt, obwohl auch sie keine eindeutige Unterscheidung erlaubt.

- Stadium I: Primärtumor ohne nachweisbare Metastasen
- II: Primärtumor mit regionalen Metastasen
- III: Primärtumor mit Fernmetastasen.

Diese Einteilung gibt annähernd die Möglichkeit, Vergleichbares zu vergleichen. Beeinträchtigt wird die Genauigkeit dieses Schemas durch die Feststellung von PACK und Mitarbeitern (45), die in 50% aller klinisch unverdächtigen regionären Lymphknoten bei der histologischen Untersuchung kleinste metastatische Herde fanden. Dies ist verständlich, wenn man sich vor Augen hält, daß die Zellen des Melanoms eine sehr enge Verbindung zu den Blutkapillaren und Lymphgefäßen zeigen. ROMSDAHL und Mitarbeiter (46) fanden z.B. mit einer von ihnen entwickelten Technik zum Nachweis von Tumorzellen im

Blut bei 25 von 36 Patienten ein positives Ergebnis zum Teil bei einem Krankheitsbild, das sich auf den Primärtumor zu beschränken schien. Andererseits kann die Möglichkeit nicht ausgeschlossen werden, daß es sich bei tastbaren Lymphknoten eventuell um eine vom Tumor unabhängige entzündliche Lymphknotenschwellung handelt, die ein schlechteres Stadium vortäuschen kann. Bei zwei unserer Patienten wurden die Lymphknoten histologisch untersucht und Tumormetastasen nachgewiesen.

Das untersuchte Krankengut verteilt sich wie folgt auf die einzelnen Stadien von SYLVEN:

Bei der Aufnahme befanden sich

16 Patienten im Stadium I

9 Patienten im Stadium II

und 15 Patienten im Stadium III.

1.) Häufigkeit

In der Literatur findet man folgende Angaben für die Häufigkeit des malignen Melanoms. Mac DONALD (47) gibt für Nordamerika eine jährliche Durchschnittsrate von 1,8 malignen Melanomen pro 100 000 Einwohner an. KERIN und KATZENSTEIN (48) finden, daß das maligne Melanom 20% aller Hauttumoren ausmache bzw. 0,89 - 2% aller malignen Tumoren insgesamt.

Stellt man die Zahl unserer Patienten mit malignem Melanom der Zahl der Klinikaufnahmen in den einzelnen Jahren gegenüber, so beobachtet man in Übereinstimmung mit der Mitteilung von GANS (49) eine Zunahme der Krankheitsfälle (Tabelle 1). Offenbleiben muß die Frage, ob die Zunahme eine echte ist, oder ob es sich um eine bessere und verbreiterte Kenntnis des Krankheitsbildes handelt.

Jahr	Zahl der Klinikaufnahmen	Zahl der malignen Melanome insgesamt	in ‰
1950	2 307	1	0,4
1951	1 935	0	0
1952	1 804	2	1,1
1953	1 739	3	1,7
1954	1 629	4	2,4
1955	1 742	1	0,6
1956	1 616	4	1,4
1957	1 517	6	3,9
1958	1 688	5	3,0
1959	1 603	8	5,0
1960	1 637	6	3,6

Tabelle 1:

Gegenüberstellung der Zahl der Klinikaufnahmen und der
Zahl der Melanompatienten in den Jahren 1950-1960.

2.) Alters- und Geschlechtsverteilung

Das maligne Melanom kann in jedem Lebensalter auftreten. Es ist in der Jugend selten, die Prognose soll aber dann stets schlechter gestellt werden als beim Erwachsenen (50). MIESCHER (12) berichtet über ein connatales Melanom und ein Melanom bei einem fünf Wochen alten Säugling. ALLEN (51) veröffentlichte die Ergebnisse von 28 Patienten vor der Pubertät. Die Altersverteilung unseres Krankengutes gibt folgende Tabelle.

Alter	Zahl der malignen Melanome
0 - 9 Jahre	0
10 - 19	1
20 - 29	4
30 - 39	4
40 - 49	4
50 - 59	10
60 - 69	7
70 - 79	8
80 - 89	1
90 - 99	1

Tabelle 2:

Altersverteilung der Patienten mit malignem Melanom.

Das Durchschnittsalter unserer Patienten bei der Erkrankung lag bei 54 Jahren. Ein Fall vor der Pubertät wurde bei uns nicht beobachtet. Andere Autoren fanden als Durchschnittsalter 42 (14), 44 (11), 46,2 (36) und 47,8 (52) Jahre. Mit SODER und OTT (11) soll darauf hingewiesen werden, daß sich ein sogenanntes Prädisilektionsalter aus diesen Zahlen nicht ableiten läßt.

20 unserer Patienten waren männlichen, 20 weiblichen Geschlechts. Auch BERTOLETTO und GRAPULIN (53) berichten, daß das maligne Melanom bei beiden Geschlechtern gleich häufig sei.

3.) Pigmenttyp und Haarfarbe.

Der Pigmenttyp ist bei unseren Patienten nur sechsmal erwähnt worden. Drei Patienten waren rothaarig und hellhäutig, eine Patientin blond und pigmentarm. Zwei Patienten waren dagegen auffallend dunkel pigmentiert. Bei den übrigen Patienten kann angenommen werden, daß es sich um normale Pigmenttypen handelte, weshalb ein Vermerk unterblieb. Die Bevorzugung eines Pigmenttyps für das Auftreten eines Melanoms läßt sich daraus nicht ableiten. In der Literatur finden sich darüber keine Angaben. Interessant ist in diesem Zusammenhang, daß das maligne Melanom auch bei Negern auftritt, entgegen der früheren Annahme, daß es bei Schwarzen äußerst selten sei. In der Zwischenzeit wurde aber häufiger über Melanome bei Negern berichtet (54). Wenn die Zahl der Erkrankten niedriger ist als bei der weißen Bevölkerung, so dürfte der Grund hierfür darin zu suchen sein, daß die Neger nicht in gleichem Maße ärztlich überwacht werden als Weiße (14).

4.) Familiäres Vorkommen.

Von verschiedenen Autoren (55,56,57) wird ein familiäres Auftreten des malignen Melanoms beschrieben. Eine Patientin unseres Krankengutes (Pat.-Nr.: 41, P. Margarete) gab in der Anamnese an, daß ihre Mutter mit 47 Jahren an einem malignen Melanom gestorben sei. Nach der chirurgischen Entfernung eines Naevus pigmentosus auf der Brust seien Metastasen aufgetreten, an denen sie verstarb. Bei unserer Patientin war der Tumor aus einem Naevus pigmentosus an der linken Wade entstanden, den sie aufgescheuert hätte. Nach Ver-

schorfung des Tumors außerhalb kam die Patientin im Alter von 27 Jahren im Stadium III zur Aufnahme und starb innerhalb von 10 Monaten an generalisierter Metastasierung.

5.) Vorausgehende Erkrankungen.

Ein gehäuftes Auftreten bestimmter Erkrankungen in der Vorgeschichte konnte bei unseren Patienten nicht nachgewiesen werden. Wir konnten außerdem die Beobachtung von SCHREUSS (58) bestätigen, daß Patienten mit malignem Melanom trotz bereits ausgedehnter Metastasierung noch einen bemerkenswert guten Allgemein- und Ernährungszustand bis kurz ante finem aufwiesen.

6.) Klinische Daten der Patienten:

Blutsenkungsgeschwindigkeit, Blutbild und Elektrophorese.

In der folgenden Tabelle ist die Blutsenkungsgeschwindigkeit der Patienten geordnet nach den Stadien von SYLVEN wiedergegeben.

Blutsenkungs- geschwindigkeit		I	SYLVEN II	III
normal	$\frac{0 - 10}{10 - 20}$	30%	75%	56%
mäßig erhöht	$\frac{10 - 20}{20 - 40}$	53%	25%	25%
stark erhöht	$\frac{\text{über } 20}{\text{über } 40}$	17%	0	19%

Tabelle 3:

Blutsenkungsgeschwindigkeit der Patienten in den Stadien von SYLVEN. Angaben in%.

Aus den in der Tabelle angegebenen Daten geht hervor, daß die Blutsenkungsgeschwindigkeit ein uncharakteristisches Verhalten aufweist. In der Mehrzahl der Fälle werden unabhängig von dem SYLVEN-Stadium normale oder nur mäßig erhöhte Werte gefunden. Nur bei einem kleinen Teil der Patienten ist sie stark erhöht.

Die Blutbilder der Patienten sind in Tabelle 4 zusammengestellt.

Blutbild	SYLVEN		
	I	II	III
normal	93%	100%	81%
rot o.B., Leukocyten > 10 000	7%		13%
pathologisch			6%

Tabelle 4:

Blutbilder der Patienten in den Stadien von SYLVEN
Angaben in %.

Unabhängig von dem Stadium der Erkrankung sind die Blutbilder der Patienten mit malignem Melanom in der Mehrzahl der Fälle normal oder nur geringfügig verändert. Bei einem Patienten im Stadium III wurde vor der Behandlung folgendes Blutbild gefunden: Rotes Blutbild o.B., Leukocyten 3 900, Eos 10, Stab 7, Seg. 58, Lymph 23, Mono 2.

Die Elektrophorese wurde nur bei zwei Patienten im Stadium III ausgeführt. Einmal zeigte sie ein normales Verteilungsmuster, bei einem zweiten Patienten wurden folgende Werte gefunden: Gesamteiweiß 7,7%, Albumine 47,6 rel.%, alpha₁-Globuline 17,6 rel.%, alpha₂-Globuline

15,2 rel.%, beta-Globuline 11,0 rel% und gamma-Globuline 18,6 rel.%. Es war in diesem Falle allerdings schon eine Behandlung mit Cytostatica und Röntgenbestrahlungen vorausgegangen.

Abschließend kann gesagt werden, daß Blutsenkung, Blutbild und Elektrophorese keinen Aufschluß über die Schwere des Krankheitsbildes geben können. Dies stimmt überein mit den Angaben von SODER und OTT (11), die ebenfalls ein uncharakteristisches Verhalten der klinischen Daten bei ihren Patienten fanden.

7.) Die Melanogenreaktion im Harn.

Die THORMÄHLENSche Probe wurde bei 39 Patienten angestellt und war in allen Fällen negativ. Wie schon erwähnt, ist diese Probe nur positiv, wenn pigmentierte Lebermetastasen in genügender Zahl und Größe vorhanden sind. Ein positiver Ausfall wäre daher nur bei Patienten im Stadium III wahrscheinlich. Bei 5 Patienten aus dem Stadium III wurde eine Sektion durchgeführt und ergab bei zwei Patienten (Pat.-Nr.: 14 u.38) keine Lebermetastasen, bei einer Patientin (Pat.-Nr.: 23)amelanotische Lebermetastasen und bei zwei Patienten (Pat.-Nr.: 46 und 10) pigmentarme bzw. verschieden stark pigmentierte Metastasen in der Leber.

8.) Lokalisation des Primärtumors.

Ordnet man die Patienten nach dem Sitz des Primärtumors, so finden wir folgende Verteilung:

Untere Extremität	19 x = 48%
Rumpf	14 x = 35%
Kopf und Hals	7 x = 17%

Andere Autoren (25,59) finden eine ähnliche Verteilung bei ihrem Krankengut. Obwohl man heute über den Einfluß von Traumen auf die Entstehung eines malignen Melanoms noch keine sicheren Aussagen machen kann, wird immer wieder die Ansicht vertreten, daß die Häufigkeit des malignen Melanoms der unteren Extremität die Folge einer erhöhten mechanischen Beanspruchung sei (11). LUBINUS (14) kommt dagegen zu einer anderen Verteilung der Primärtumoren auf die einzelnen Körperregionen. Er setzt die Zahl der Tumoren einer Region in Beziehung zu der Körperoberfläche und findet auf diese Weise eine deutliche Bevorzugung der Hals-Kopfregion (4 x häufiger als es der Oberfläche entspricht), es folgt die Region des äußeren weiblichen Genitales (3 x häufiger) und der Fußsohlen (3 x häufiger als es der Oberfläche entspricht). Die Zahl der Primärtumoren in den übrigen Körperregionen entspricht deren Oberfläche. MIESCHER (60) findet bei seinen Patienten ebenfalls eine deutliche Bevorzugung der Kopfregion.

9.) Pigmentierung, Form, Größe, Konsistenz, Oberfläche und umgebende Haut.

Bei 38 Patienten handelte es sich bei dem Primärtumor um ein melanotisches, nur bei zwei Patienten um ein amelanotisches Melanom. Zum Teil wiesen die melanotischen Tumoren eine unregelmäßige Pigmentierung auf. Die Begrenzung war meist scharf, selten ging sie in eine unregelmäßige Pigmentierung über.

Die Tumoren waren rund, erhaben, teils breit teils gestielt aufsitzend.

Die Größe der Tumoren schwankte zwischen erbsen- bis kastaniengroß.

Die Konsistenz war weich nur in einigen Fällen derb.

Die Oberfläche war glatt, verrucös bzw. papillomatös, teilweise erodiert und mit serösen bzw. hämorrhagischen Krusten bedeckt, teils ulcerierend oder nekrotisch.

Die umgebende Haut war in einigen Fällen unverändert, meist aber mehr oder weniger entzündlich verändert.

10.) Entstehung des malignen Melanoms.

Die Frage der jeweiligen Entwicklung eines malignen Melanoms ist sehr schwierig zu beantworten, da wir weitgehend auf die Angaben der Patienten angewiesen sind. SCHUERMAN (61) vertritt die Ansicht, daß ein malignes Melanom in einem Drittel der Fälle durch die bösartige Degeneration eines Naevuszellnaevus, in einem weiteren Drittel aus einer Melanose circonscrite précancéreuse und im letzten Drittel spontan entsteht. In der amerikanischen Literatur findet man Zahlen, die in 22 (62) bzw. 71% (63) der Fälle für eine Entstehung aus einem Naevuszellnaevus sprechen. Wir fanden bei unseren Patienten

bösartige Degeneration eines Naevuszellnaevus	27 x = 71%
Entstehung auf einer Melanose circonscrite précancéreuse	3 x = 8%
Spontanes Auftreten	8 x = 21%.

a) Einfluß von Traumen.

Inwieweit ein Trauma die Umwandlung eines Naevuszellnaevus in ein malignes Melanom veranlassen kann, wird in der Literatur verschieden beurteilt. Auffallend ist, daß beim malignen Melanom, wie bei keiner anderen bös-

artigen Geschwulst, der Faktor "Trauma" diskutiert wird. Die Frage wird umso schwieriger, da Autoren wie SIEMENS (17) betonen, daß ja das Trauma einen schon in Umwandlung begriffenen Naevuszellnaevus treffen kann. Selbst die histologische Untersuchung kann uns hier keine sichere Auskunft geben, da auch bei der feingeweblichen Beurteilung von Naevuszellnaevi und malignen Melanomen Irrtümer möglich sind (24). GERTLER und GARTMANN (64) lehnen den Zusammenhang eines einmaligen Trauma mit der bösartigen Degeneration eines Naevuszellnaevus ab; einer dauernden Traumatisierung räumen sie die Bedeutung von zusätzlichen syncarcinogenen Faktoren (BÜNGELER, 65) ein. Sie nehmen an, daß die Entstehung eines malignen Melanoms im wesentlichen nicht auf exogenen Noxen sondern auf bisher ungeklärte Bedingungen (neurohormonaler, kreislaufdynamischer und metabolischer Art) zurückgeht.

Von unseren Patienten machten 8 eine einmalige Verletzung eines Pigmentfleckes für die Entstehung des Tumors verantwortlich (Pat.-Nr.: 6, 11, 12, 20, 27, 34, 35, 38). Bei einer Patientin (Pat.-Nr.: 6) entstand der Tumor, nachdem sie beim Öffnen eines Reißverschlusses einen Naevus auf dem Rücken abgerissen hatte. Vier Patienten (Pat.-Nr.: 11, 20, 27, 35) hatten versucht, einen Naevus mit der Pinzette oder dem Rasiermesser zu entfernen. Bei drei Patienten (Pat.-Nr.: 12, 34, 38) war der Naevus einmal aufgescheuert worden. Eine andere Patientin (Pat.-Nr.: 43) sah in mehrfachen Rotlichtbestrahlungen den Grund für die Entartung eines Pigmentfleckes. In drei Fällen war ein Naevus mehrfach verletzt worden, sei es durch Kratzen, Aufscheuern oder Ausquetschen (Pat.-Nr.: 28, 39, 41). Acht Patienten berichteten, daß der Pigmentfleck mehrfach geblutet habe, ob mit oder ohne Trauma war nicht feststellbar. Bei zwei Patienten war der Tumor spontan nach mehrfachem Trauma

auf einen unpigmentierten Hautbezirk entstanden (Pat.-Nr.: 19,37). 18 Patienten konnten sich an kein Trauma erinnern.

b) Hormonale Einflüsse.

Wie auch GERTLER und GARTMANN (64) unterstreichen, kann der Verlauf eines malignen Melanoms von hormonalen Faktoren mitbestimmt sein. Ebenso wie bei allen anderen Krebsarten, soll eine Schwangerschaft das Wachstum begünstigen, sodaß die Prognose während der Gravidität als besonders ungünstig angesehen wird (66). Bei bereits eingetretener Metastasierung wird eine diaplacentare Übertragung der Absiedelungen auf den Foetus erörtert (67). Demgegenüber berichtet ALLEN (68) über einen Fall von spontaner Rückbildung eines malignen Melanoms mit Metastasen nach einer Schwangerschaft.

Die Tatsache, daß KERIN und KATZENSTEIN (48) bei Kastrierten beiderlei Geschlechts nie das Auftreten eines malignen Melanoms beobachten konnten, wird ebenfalls in dem Sinne gedeutet, daß hormonale Einflüsse bei der Entstehung des malignen Melanoms eine Rolle spielen.

Bei unserem Krankengut waren keine hormonalen Einflüsse auf die Entstehung des Melanoms erkennbar.

11.) Untersuchung des Einflusses verschiedener Faktoren auf den Verlauf der Erkrankung.

Diesen Untersuchungen liegt wie schon erwähnt ein Krankengut von 36 Patienten zu Grunde.

a) SYLVEN-Stadium bei der Aufnahme

Auf den Verlauf der Erkrankung ist das Stadium, in dem der Patient zur Behandlung kommt, von großer Bedeutung. Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über den Verlauf der Erkrankung bei den einzelnen Patienten in Abhängigkeit von dem SYLVEN-Stadium bei der Aufnahme unabhängig von der Therapie.

Stadium	leben seit				gestorben nach			
	1	1-2	2-3	3-5	1	1-2	2-3	3-5 Jahren
SYLVEN I (12 Patienten)		4	1	1		3	1	2
SYLVEN II (9 Patienten)	1	1		1	2	3	1	
SYLVEN III (15 Patienten)					12	3		

Tabelle 5:

Einfluß des SYLVEN-Stadiums bei der Aufnahme auf den Verlauf der Erkrankung.

Von 12 Patienten im Stadium SYLVEN I leben noch 4 nach 1 - 2 Jahren nach der Behandlung, 1 Patient nach 2 - 3 Jahren und 1 Patient nach 3 - 5 Jahren. 3 Patienten verstarben 1 - 2 Jahre, einer 2 - 3 Jahre und zwei 3 - 5 Jahre nach der Behandlung.

Von 9 Patienten im Stadium SYLVEN II lebt ein Patient im ersten Jahr, ein Patient nach 1 - 2 Jahren und ein weiterer Patient 3 - 5 Jahre nach der Behandlung. Verstorben sind 2 Patienten im ersten Jahr, 3 Patienten 1 - 2 Jahre und ein Patient 2 - 3 Jahre nach der Behandlung.

80% der Patienten aus dem Stadium SYLVEN III starben im Laufe des ersten Jahres nach der Behandlung, der Rest 1 - 2 Jahre nach der Behandlung.

Wenn sich auf Grund des geringen Krankengutes und der Nichtberücksichtigung aller anderer Faktoren insbesondere der Therapie nur bedingt Aussagen machen lassen, so geht aus der Tabelle doch eindeutig hervor, daß bei allen Patienten im Stadium SYLVEN III die Prognose als infaust zu stellen ist. Keiner unserer Patienten überlebte länger als 1 - 2 Jahre. Auch im Stadium SYLVEN II ist die Prognose ungünstiger als im Stadium I.

b) Einfluß von Alter und Geschlecht auf den Verlauf

Vergleicht man bei den einzelnen Patienten Überlebenszeit und Alter bei der Aufnahme, so ergibt sich das in der Tabelle 6 wiedergegebene Bild. Es läßt sich keine Altersabhängigkeit des Verlaufes der Erkrankung erkennen. Die Annahme, daß die Prognose schlechter gestellt werden muß bei jüngeren Patienten, läßt sich an unserem Krankengut nicht bestätigen. Im Stadium II kamen zwar zwei Patienten im Alter von 21 bzw. 25 Jahren zur Aufnahme, beide starben innerhalb weniger Monate an der Erkrankung. Die Wahrscheinlichkeit, daß diese Patienten sich schon im Stadium III befanden, ist jedoch größer als die Annahme, daß die kurze

Überlebenszeit altersbedingt sei. Vergleicht man Alter und Überlebenszeit bei einigen Patienten im Stadium I, so findet man, daß ein 21-jähriger Patient 5 Jahre nach der Behandlung lebt, während 50- und 70-jährige Patienten nach 1 1/2 Jahren verstarben. SODER und OTT (11) konnten ebenfalls keine altersabhängigen Unterschiede im Krankheitsverlauf bei ihren Patienten feststellen.

In Tabelle 7 sind die Überlebenszeiten unserer Patienten getrennt nach dem Geschlecht zusammengestellt. Von 36 Patienten waren 18 männlichen und 18 weiblichen Geschlechts. Von den männlichen Patienten befanden sich 9, das sind 50%, bei der Aufnahme im Stadium III, von den Frauen dagegen nur 6, das sind 33%. Dieses Verhalten wird auch von PACK und Mitarbeitern (8) berichtet und auf eine bessere Eigenbeobachtung der Frauen zurückgeführt. Vergleicht man weiterhin den Verlauf bei den übrigen Patienten im Stadium I und II, so wird deutlich, daß keiner der männlichen Patienten länger als 2 Jahre überlebte. Bei den Frauen überlebten drei 5 Jahre und eine 4 Jahre. Trotz des zahlenmäßig kleinen Krankengutes ist dieser Unterschied deutlich. Diese Beobachtung steht in Übereinstimmung mit den Angaben in der Literatur, daß das maligne Melanom bei beiden Geschlechtern gleich häufig auftritt, daß jedoch die Prognose beim weiblichen Geschlecht relativ günstiger zu stellen sei als beim männlichen (8,69, 70,71,72). WHITE (72) sieht darin einen Hinweis auf einen möglichen hormonalen Einfluß auf den Krankheitsverlauf beim malignen Melanom.

Überlebenszeit nach d.Aufnahme	Alter der Patienten		
	SYLVEN I lebt gest.	SYLVEN II lebt gest.	SYLVEN III gest.
2 Monate			70
3 Monate		21	52
4 Monate			15,76
5 Monate			76
6 Monate			36,53,61 63
9 Monate		25	76
10 Monate			48,27
1 Jahr	38	51	61,61
1 Jahr 6 Monate	51,53, 59,73	51,73	45
2 Jahre	47	44	
2 Jahre 6 Monate		34	45
5 Jahre	21	31,75	75

Tabelle 6:

Überlebenszeiten und Alter der Patienten

Pat.-	Geschlecht		Überlebenszeit					
Nr.:			SYLVEN I		SYLVEN II		SYLVEN III	
			lebt	gest.n.	lebt	gest.n.	gest.n.	

männlich

8								4 M.
9						9 M.		
10						3 M.		
14								10 M.
15								2 M.
16								5 M.
21					1 J.			
24		2 J.						
25					2 J.			
28				1 J.				
29				1 J.6 M.				
30		1 J.6 M.						
32						1 J.		
34							1 J.	
37							1 J.6 M.	
45								6 M.
47								3 M.
48								6 M.

weiblich

6				1 J.3.M.				
7								9 M.
11								6 M.
12						2 J.6 M		
19		4 J.						
20				5 J.				
23				5 J.				
26		1 J.4 M.						
27		1 J.5 M.						
33						1 J.		
36				2 J.6 M.				
38							1 J.	
39					5 J.2 M.			
41								10 M.
42								6 M.
43		1 J.6 M.						
44						1 J.6 M.		
46								4 M.

Tabelle 7:

Geschlecht und Überlebenszeiten der Patienten.

c) Größe des Primärtumors

In letzter Zeit wurde die Ansicht vertreten, daß die Größe des Primärtumors bei Beginn der Behandlung eine Rolle spiele in dem Sinne, daß bei Tumoren, die eine gewisse Größe überschreiten, die Prognose von vornherein schlechter gestellt werden muß. BUCHANAN (73), der bei seinem Krankengut 70% 5-Jahresheilungen verzeichnen kann, führt den Erfolg zum großen Teil darauf zurück, daß die Tumoren der Patienten bei der Aufnahme eine Größe von 2 cm nicht überschritten. In der folgenden Tabelle sind daher Tumorgroße und Überlebenszeiten eingeteilt nach den Stadien von SYLVEN gegenübergestellt. Wir sind uns bewußt, daß diese Zusammenstellung natürlich mit einem sehr großen Unsicherheitsfaktor behaftet ist, da die Größenangaben nur bedingt verglichen werden können. Da es sich um keine genauen Ausmessungen handelt, sind die Größenangaben sehr subjektiv. Außerdem ist es schwierig, nicht erhabene flächenhafte Tumoren mit erhabenen zu vergleichen. Es wurde daher auf eine Einordnung der Tumoren nach der Größe verzichtet und die Patienten mit der in der Krankengeschichte gemachten Angabe der Reihe nach aufgeführt.

Eine Abhängigkeit des Verlaufs von der Größe des Primärtumors läßt sich hieraus nicht ohne weiteres erkennen. Kleinere, etwa erbsgroße Tumoren finden sich erwartungsgemäß im Stadium SYLVEN I, in welchem die Prognose für den Verlauf sowieso günstiger ist. Im Stadium III werden relativ größere Tumoren von Kirsch- bzw. Fünfmarkstückgröße gefunden. Vergleicht man nun bei einigen Patienten mit etwa gleich großen Tumoren die Überlebenszeiten, so ergibt sich folgendes Bild. Von 4 Patienten aus dem Stadium I mit erbsgroßen

Pat.- Nr.:	Tumorgroße	Überlebenszeit		
		SYLVEN I	SYLVEN II	SYLVEN III
		lebt	gest.n.	lebt gest.n.
6	5 x 5 cm	1 J.3 M		
7	kirschgroß			9 M.
8	kirschgroß			4 M.
9	10-pfennig- stückgroß			9 M.
10	kirschgroß			3 M.
11	bohnengroß			6 M.
12	bohnengroß		2 J.6 M.	
14	2,5 x 1,5			10 M.
15	2 x 3 cm			2 M.
16	5-markstück- groß			5 M.
19	erbsgroß	4 J.		
20	erbsgroß		5 J.	
21	erbsgroß		1 J.	
24	markstück- groß	2 J.		
25	taubenei- groß		2 J.	
26	markstück- groß	1 J.4 M.		
27	erbsgroß	1 J.5 M.		
28	erbsgroß		1 J.	
29	kirschgroß		1 J.6 M.	
30	halbwalnuß- groß	1 J.6 M.		
32	kastanien- groß		1 J.	
33	kirschgroß		1 J.	
34	markstück- groß			1 J.
36	5-markstück- groß		2 J.6 M.	
37	5-markstück- groß			1 J.6 M.
39	kastaniengroß		5 J.2 M.	
43	2,2 x 1,7 cm	1 J.6 M		
44	kirschgroß		1 J.6 M.	
47	kastaniengroß			3 M.

Tabelle 8:

Tumorgroße bei der Aufnahme und Überlebenszeiten

Tumoren leben zwei seit 1 1/2 und 4 Jahren, ein Patient starb nach 5 Jahren, der vierte dagegen schon nach 1 Jahr. Im Stadium II befinden sich zwei Patienten mit taubenei- bzw. kastaniengroßen Tumoren. Beide leben seit 2 bzw. 5 Jahren. Zwei weitere Patienten ebenfalls aus dem Stadium II mit kirsch- bzw. halbwalnußgroßen Tumoren starben bereits nach 1 Jahr. Sieht man von dem SYLVEN-Stadium, in dem die Patienten sich befinden, ab, so kann man vielleicht sagen, daß kleinere Tumoren häufiger eine längere Überlebenszeit, größere dagegen eine kürzere Überlebenszeit haben. Andererseits gibt es aber auch kleinere Tumoren mit kurzer und größere Tumoren mit relativ langer Überlebenszeit.

d) Verletzungen bzw. traumatisierende Manipulationen
am Pigmenttumor

Ganz allgemein wird die Ansicht vertreten, daß wegen der Gefahr der lymphogenen oder hämatogenen Metastasierung jegliche Manipulation oder Verletzung des Tumors zu unterbleiben habe. Aus diesem Grunde wird auch die Probeexcision von Tumormaterial abgelehnt. Für das chirurgische Vorgehen wird gefordert, daß der Tumor bei der Excision selbst nicht verletzt werden darf (8,9, 11,12,14).

Wir haben daraufhin die Angaben der Patienten über Verletzungen bzw. traumatisierende Manipulationen am Tumor überprüft und versucht, deren Einfluß auf den Verlauf zu erkennen. Die hier in Frage stehenden traumatisierenden Manipulationen am Tumor müssen unterschieden werden von denen, die in einem früheren Kapitel über die Entstehung des malignen Melanoms angegeben wurden. Da es sich immer nur um Angaben der Patienten handelt, ist es natürlich schwierig zu entscheiden, ob die Verletzung einen bereits malignen Tumor oder noch einen benignen Pigmenttumor traf. Meist handelt es sich hier um Verletzungen, die infolge einer ungenügenden Behandlung

an einem Melanom gesetzt wurden, wie z.B. Ätzungen, Verschorfungen und Excisionen, die nicht weit genug im Gesunden durchgeführt wurden.

In unserem Krankengut finden sich 4 Patienten, die von einer einmaligen oder mehrfachen Verletzung des bereits bestehenden Tumors berichten. Hier seien die Angaben unserer Patienten aus der Anamnese wiedergegeben.

Patient-Nr. 37 B., Paul.

Vor 4 Jahren hatte der Patient eine große Blase an der linken Ferse. Als die Blase abheilte, bildete sich an der Stelle eine "Schwiele". In den folgenden Jahren wurde diese "Schwiele" von verschiedenen Ärzten wiederholt geätzt. Die Geschwulst wuchs weiter. Daraufhin wurde sie operativ in einem auswärtigen Krankenhaus entfernt. Danach war der Patient 1 Jahr beschwerdefrei. Ein dann auftretendes Rezidiv in loco wurde von dem Hausarzt wiederum mehrfach geätzt, da der Tumor immer wieder nachwuchs. Der Patient kam im Stadium III mit Hautmetastasen am Unterschenkel zur Aufnahme und starb 1 Jahr später an generalisierter Metastasierung.

Patient-Nr. 38 St., Elisabeth.

Die Patientin hatte ein linsengroßes Muttermal am linken Fußrücken. Vier Jahre vor der Aufnahme wurde dieses bei der Fußpflege eingeschnitten, blutete und begann zu wachsen. Der behandelnde Arzt band den Tumor ab, der aber weiter bis Erdbeergröße wuchs. Der Tumor wurde chirurgisch entfernt. Eine Bestrahlung lehnte die Patientin ab. In der Zwischenzeit wurden außerhalb mehrere am Unterschenkel aufgetretene Tumoren hintereinander excidiert. Die histologische Untersuchung ergab ein malignes Melanom. Daraufhin wurde die Patientin im

Stadium III mit multiplen Hautmetastasen am Bein eingewiesen. Sie starb 1 Jahr später an generalisierter Metastasierung.

Patient.-Nr. 41 P., Margarete.

Die Patientin hatte vor 3 Jahren einen linsengroßen Pigmentfleck an der rechten Wade aufgescheuert. Es kam zu einer entzündlichen Reaktion. Die oberste Schicht wurde mit dem Kauter verschorft. Anschließend wurde die "gestielte Verruca" mittels Kaustik entfernt. Eine histologische Untersuchung fand nicht statt. Es wurde eine Nachbestrahlung durchgeführt. Die Patientin kam nach drei Jahren im Stadium III mit multiplen Hautmetastasen zur Aufnahme und starb nach 10 Monaten.

Patient-Nr. 45 B., Ernst.

4 Jahre vor der Aufnahme wurde bei einem Patienten ein Pigmentfleck in der linken Kniekehle, der immer dunkler wurde, in 2 Sitzungen vom Arzt excidiert. Die Histologie ergab einen zellreichen Naevus pigmentosus ohne sicheren Anhalt für Malignität. 3 Jahre später Auftreten eines kleinen Knötchens in der Narbe, das als "Keloid" diagnostiziert und bestrahlt wurde. Der Tumor wuchs weiter. Der Patient kam im Stadium III zur Aufnahme und starb nach 6 Monaten an generalisierter Metastasierung.

Unsere 4 Patienten befanden sich demnach bei der Aufnahme im Stadium SYLVEN III und starben wenige Monate bis 1 Jahr nach der Behandlung an Metastasen. Auffallend ist jedoch bei den Patienten, daß trotz mehrmaliger traumatisierender Manipulationen an einer in diesen Fällen mit Sicherheit als malignes Melanom zu bezeichnenden Geschwulst relativ lange Zeit verstreicht, bis die Patienten im Stadium III zur Aufnahme kommen. Dieser Zeitraum betrug bei einem Patienten 3 bei den anderen 4 - 5 Jahre. Der gesamte Krankheitsverlauf dauerte also

insgesamt bei diesen Patienten etwa 4 - 5 Jahre. Vergleicht man die Dauer des gesamten Krankheitsverlaufes bei anderen Patienten, die ebenfalls im Stadium III zur Aufnahme kamen, die aber in der Anamnese keine Verletzungen des Tumors angaben, so ergibt sich folgendes Bild. Es kamen 9 Patienten im Stadium III zur Aufnahme (Pat.-Nr.: 7,8,11,14,15,16,34,42,47) und verstarben innerhalb eines Jahres am malignen Melanom. Der Zeitraum zwischen Tumorentstehung und Behandlung schwankte zwischen einigen Wochen bis zu einem Jahr, das ergibt insgesamt eine Krankheitsdauer von etwa $1\frac{1}{2}$ - $1\frac{1}{2}$ Jahren. Dieser Vergleich würde dafür sprechen, daß Verletzungen am Tumor keinen Einfluß auf den Verlauf der Erkrankung im Sinne einer Beschleunigung zu haben brauchen. Es muß jedoch betont werden, daß bei der geringen Zahl der Patienten, die hier zum Vergleich kommen, eine eindeutige Aussage nicht möglich ist. MIESCHER (12), der bei einigen Patienten nach Verletzungen des Tumors eine stürmische Metastasierung beobachtete, betont, daß bei Manipulationen am Tumor diese Gefahr immer bestehe, daß die schrecklichen Folgen aber nicht immer auftreten müssen.

e) Sitz des Primärtumors

In diesem Zusammenhang muß auch die Frage diskutiert werden, inwieweit der Sitz des Primärtumors für die Prognose von Bedeutung ist. Es wird z.B. die Ansicht vertreten, daß ein Melanom der unteren Extremität infolge größerer Beanspruchung traumatischen Einflüssen mehr ausgesetzt ist und daher die Prognose von vornherein ungünstiger zu stellen sei (9,12). Andere Autoren vertreten dagegen die Ansicht, daß bei einem Primärtumor an einer Extremität mit längeren Überlebenszeiten zu rechnen sei (8). Da es sich dabei um Chirurgen handelt, begründen sie diese besseren Resultate mit einer günstigeren "topisch bedingten Wertigkeit" der

chirurgischen Therapie an der Extremität. Beim Sitz eines Tumors an Kopf oder Nacken sei aus anatomischen und kosmetischen Gründen nur eine beschränkte Excision möglich. Am Rumpf sei durch den zerstreuten Lymphabfluß die Metastasierung weniger beherrschbar als an der Extremität. MIESCHER (12) stellt dagegen eine günstigere Prognose für maligne Melanome der Kopf- und Halsregion auf Grund der Erfahrungen an seinem Krankengut.

In Tabelle 9 werden die Überlebenszeiten unserer Patienten in Abhängigkeit vom Sitz des Primärtumors dargestellt. Bleibt das Stadium III unberücksichtigt, so kamen zwei Patienten mit Primärtumoren an Kopf und Hals im Stadium II zur Aufnahme. Eine Patientin lebt seit 5 Jahren 2 Monaten, ein Patient starb nach 1 Jahr 6 Monaten. Von 7 Patienten mit Sitz des Primärtumors am Rumpf leben 4 nach 1 - 2 Jahren nach der Behandlung, 3 Patienten verstarben nach dem gleichen Zeitraum. 12 Patienten kamen mit Tumoren der unteren Extremität zur Aufnahme, davon befanden sich 7 im Stadium I, 5 im Stadium II. Es leben aus dem Stadium I eine Patientin 4 Jahre und 3 Patienten 1 - 2 Jahre. Aus dem gleichen Stadium starben 2 Patienten nach 5 Jahren, ein Patient nach 2 Jahren 6 Monaten. 4 Patienten aus dem Stadium II starben nach 1 Jahr, ein Patient nach 2 Jahren 6 Monaten. Daraus läßt sich für unser Krankengut keine vom Sitz des Primärtumors abhängige unterschiedliche Prognose ableiten.

f) Entstehung des malignen Melanoms

Es sollte weiterhin untersucht werden, ob die Entstehung des malignen Melanoms auf den Verlauf der Erkrankung einen Einfluß hat. In der Literatur wird eine solche Beziehung verneint (30).

Pat.-Nr.:	Sitz des Tumors	Überlebenszeiten		
		SYLVEN I	SYLVEN II	SYLVEN III
		lebt	gest.n.	lebt gest.n. gest.n.

Kopf und Hals

11				6 M.
34				1 J.
39		5 J.2 M.		
44			1 J.6 M.	
46				4 M.
48				6 M.

Rumpf

6		1 J.3 M.		
7				9 M.
9				4 M.
14				10 M.
21			1 J.	
24	2 J.			
25			2 J.	
28		1 J.		
29		1 J.6 M.		
42				6 M.
43	1 J.6 M.			
47				3 M.

Untere Extremität

9				9 M.
10				3 M.
12			2 J.6 M.	
15				2 M.
16				5 M.
19	4 J.			
20		5 J.		
23		5 J.		
26	1 J.4 M.			
27	1 J.5 M.			
30	1 J.6 M.			
32			1 J.	
33			1 J.	
36		2 J.6 M.	1	
37				1 J.6 M.
38				1 J.
41				10 M.
45				6 M.

Tabelle 9:

Sitz des Primärtumors und Überlebenszeiten.

Pat.- Nr.:	Entstehung	Überlebenszeiten			
		SYLVEN I	SYLVEN II	SYLVEN III	
		lebt	gest.n.	lebt	gest.n.

Naevuszell-
naevus

6			1 J.3 M.		
7					9 M.
8					4 M.
9					9 M.
10					3 M.
11					6 M.
15					2 M.
21			1 J.		
23			5 J.		
24		2 J.			
26		1 J.4 M.			
27		1 J.5 M.			
28			1 J.		
29			1 J.6 M.		
30		1 J.6 M.			
32				1 J.	
34					1 J.
36			2 J.6 M.		
38					1 J.
41					10 M.
42					6 M.
43		1 J.6 M.			
44				1 J.6 M.	
45					6 M.
47					3 M.

Melanose
circonscrie
précancéreuse

16					5 M.
39			5 J.2 M.		

Spontan

12				2 J.6 M.	
14					10 M.
19		4 J.			
20			5 J.		
25				2 J.	
33				1 J.	
37					1 J.6 M.

Tabelle 10:

Entstehung der Primärtumoreh und Überlebenszeiten.

Bei unseren Patienten läßt sich eine solche Beziehung zwischen Entstehung und Verlauf nicht ableiten. Jedoch ist möglicherweise auch hierfür die Zahl der Beobachtungen zu klein, um eine sichere Aussage zu machen.

g) Bestand des Primärtumors

In der folgenden Tabelle ist der Bestand des Primärtumors den Überlebenszeiten der Patienten gegenübergestellt. Als Bestand des Tumors wurde die Zeit angegeben von Beginn des Wachstums bis zur Behandlung. Auch hier sind die Angaben mit einem großen Unsicherheitsfaktor behaftet und müssen mit großer Reserve betrachtet werden. Einerseits handelt es sich um die subjektiven Angaben von Patienten, zum anderen kann man nicht ohne weiteres sagen, ob beginnendes Wachstum und maligne Entartung eines Pigmenttumors parallel gehen.

Aus den Angaben der Patienten über den Beginn des Tumorstadiums läßt sich nur schwer eine Beziehung zu dem Krankheitsverlauf ableiten in dem Sinne, daß rasches Tumorstadium eine kurze Überlebenszeit, langsames Tumorstadium eine längere Überlebenszeit bedinge oder umgekehrt. Bei 3 Patienten aus den Stadien SYLVEN I und II bestand der Tumor nur wenige Wochen. Die Patienten verstarben nach 9 Monaten, 1 Jahr bzw. 1 Jahr 3 Monaten. Ein Tumorbestand von 3 Monaten wurde in 3 Fällen mitgeteilt, davon leben zwei Patienten seit 2 bzw. 5 Jahren, einer verstarb nach 5 Jahren. Von 6 Patienten, bei denen der Tumor 6 Monate vorher auftrat, verstarb einer nach 3 Monaten, die übrigen leben alle 1 - 2 Jahre nach der Behandlung. Zwei Patienten berichteten, daß der Tumor schon 5 Jahre bestanden habe. Einer davon lebt seit 4 Jahren, der andere starb nach 1 1/2 Jahren.

Wie schon erwähnt, läßt sich daraus nur schwer eine Beziehung zwischen Tumorwachstum und Verlauf ableiten. Um vielleicht doch noch eine Aussage machen zu können, wurde die folgende Einteilung getroffen. Der Verlauf der Erkrankung gliedert sich in zwei Abschnitte:

- a) Die Zeit "a" bevor der Patient zur Behandlung kommt, d.h. die Zeit vom spontanen auftreten bzw. dem beginnenden Wachstum eines Pigmenttumors bis zur Aufnahme. Wie bereits erwähnt sind wir uns bewußt, daß diese Zeitangabe sehr unsicher ist. Sie beruht einerseits auf den subjektiven Angaben der Patienten, andererseits können wir nicht sagen, ob spontanes Auftreten bzw. beginnendes Wachstum dem Malignitätsbeginn gleichzusetzen ist. Dieser als "a" bezeichnete Zeitraum stellt den "unkontrollierten" Verlauf der Erkrankung dar. Das Ergebnis dieses "unkontrollierten" Verlaufes ist das SYLVEN-Stadium, in dem der Patient zur Aufnahme kommt. Alle Faktoren, die den Verlauf bis zur Aufnahme beeinflussen, werden auch für den späteren Verlauf gelten.
- b) Der Zeitraum "b" sei die Zeit von der Aufnahme und dem Beginn der Behandlung bis zum Exitus bzw. dem Tag der Nachuntersuchung. Diese Zeitspanne ist klar definiert und gut kontrollierbar. Der Zeitraum "b" wird determiniert durch das Stadium, in dem der Patient zur Aufnahme kommt. Als neuer den Verlauf beeinflussenden Faktor kommt jetzt die Therapie hinzu.
- c) "a + b" stellt den gesamten Krankheitsverlauf der Erkrankung dar, den wir als "c" bezeichnen möchten. Ist "c" klein, so müssen auch "a" und

Pat.- Nr.:	Bestand des Tumors vor d.Aufnahme	Überlebenszeiten		
		SYLVEN I lebt	SYLVEN II gest.n.lebt	SYLVEN III gest.n.
9	3 Wochen			9 M.
6	3 - 4 Wochen	1 J.3 M.		
29		1 J.		
34	4 Wochen			1 J.
32	2 Monate		1 J.	
7				9 M.
8	3 Monate			4 M.
39			5 J.2 M.	
23		5 J.		
24		2 J.		
10	6 Monate		3 M.	
14				10 M.
21			1 J.	
25			2 J.	
26		1 J.4 M.		
27		1 J.5 M.		
30		1 J.6 M.		
47				3 M.
43	7 Monate	1 J.6 M.		
15				2 M.
20	9 Monate	5 J.		
42	10 Monate			6 M.
11	1 Jahr			6 M.
16				5 M.
29		1 J.6 M.		
12	2 Jahre		2 J.6 M.	
33			1 J.	
36		2 J.6 M.		
41	3 Jahre			10 M.
45	4 Jahre			6 M.
37				1 J.6 M.
38				1 J.
19	5 Jahre	4 J.		
44			1 J.6 M.	

Tabelle 11:

Bestand des Tumors und Überlebenszeiten.

Pat.- Nr.:	"a"	"b"	"c"	Alter	Geschlecht	SYLVEN- Stadium	Sitz	Entstehung des Tumors	Verletzung	Behandlung
8	4 M.	3 M.	7 M.	51	männl.	III	re. Leiste	Naevus	-	Tu r; LK r
47	6 M.	3 M.	9 M.	52	männl.	III	li. Schulter	Naevus	-	Cytostatica
15	7 M.	2 M.	9 M.	70	männl.	III	li. Fußgewölbe	Naevus	-	Tu r; LK r
10	6 M.	3 M.	9 M.	21	männl.	II	li. Untersch.	Naevus	-	Tu r; LK r
9	1 M.	9 M.	10 M.	25	männl.	II	re. Fußsohle	Naevus	-	Tu r; LK r
7	2 M.	9 M.	11 M.	76	weibl.	III	re. Schulter	Naevus	-	Tu r; LK r
28	1 M.	12 M.	13 M.	38	männl.	I	li. Schulter	Naevus	-	Tu r+exc; LK r
34	1 M.	12 M.	13 M.	52	männl.	III	8. Halswirbel	Naevus	-	Tu r+exc; LK r
32	2 M.	12 M.	14 M.	61	männl.	II	li. Obersch.	Naevus	-	Tu+LK r; Tu+LKex
6	1 M.	15 M.	16 M.	73	weibl.	I	zw. Schulterbl.	Naevus	-	Tu r
14	6 M.	10 M.	16 M.	48	männl.	III	re. Thorax	spontan	-	Tu+LK+Meta r
42	10 M.	6 M.	16 M.	53	weibl.	III	re. Schulter	Naevus	-	Tu exc.+ r
16	12 M.	2 M.	17 M.	76	männl.	III	re. Großzehe	Melanose	D.	Tu+LK+Meta r
11	12 M.	6 M.	18 M.	63	weibl.	III	präauriculär	Naevus	-	Tu + LK r
29	1 J.	1,5 J.	2 J. 6 M.	51	männl.	I	li. Scapula	Naevus	-	Tu r+exc; LK r
33	2 J.	1 J.	3 J.	61	weibl.	II	re. Untersch.	spontan	-	Tu r+exc; LK r
41	3 J.	10 M.	3 J. 10 M.	27	weibl.	III	re. Untersch.	Naevus	verschorft	Meta r; Cyt.
12	2 J.	2,5 J.	4 J. 6 M.	45	weibl.	II	li. Fußsohle	spontan	Ätzung	Tu+LK r
45	4 J.	6 M.	4 J. 6 M.	36	männl.	III	li. Kniekehle	Naevus	Excision	Rez. exc.+ r
38	4 J.	1 J.	5 J.	85	weibl.	III	re. Fußrücken	Naevus	Abbinden	Tu exc.+r; Meta r
23	3 M.	5 J.	5 J. 3 M.	31	weibl.	I	li. Untersch.	Naevus	-	Tu r + exc. LK r
39	3 M.	5 J. 2 M.	5 J. 5 M.	75	weibl.	II	re. Jochbogen	Melanose	D.	Tu exc.+r; LK r
37	4 J.	1 J. 6 M.	5 J. 6 M.	50	männl.	III	li. Ferse	Schwiele	Ätzen	Tu + LK r
20	9 M.	5 J.	5 J. 9 M.	75	weibl.	I	re. Hohlfuß	spontan	-	Tu r + exc.
36	2 J.	2 J. 6 M.	4 J. 6 M.	34	männl.	I	li. Untersch.	Naevus	-	Tu exc.+r; LK r
44	5 J.	1 J. 6 M.	6 J. 6 M.	62	weibl.	II	re. Jochbein	Naevus	-	Tu exc.+r; LK r
19	5 J.	4 J.	9 J.	21	weibl.	I	li. Untersch.	spontan	-	Tu r + exc.

Tabelle 12

Zusammenstellung der Patienten nach der Krankheitsdauer vor und nach der Aufnahme bzw. der gesamten Verlaufszeit.

Die Abkürzungen bei der Behandlung haben folgende Bedeutung: Tu=Tumor; LK=Lymphknoten; Meta=Metastasen
r=bestrahlt; exc.=excidiert.

"b" klein sein. Großes "c" kann sowohl langes "a" und kurzes "b" als auch kurzes "a" und langes "b" bedeuten.

Aus der Betrachtung von "a", "b" und "c" - unabhängig von der Therapie und anderen Faktoren - sollten sich eventuell unterschiedliche Verlaufsformen beim malignen Melanom aufzeigen lassen. In Tabelle 12 sind diese Werte für "a", "b" und "c" aufgeführt. Da "b" nur bei den schon verstorbenen Patienten bekannt ist, liegt hier ein Krankengut von 27 Patienten vor. Zwei Patienten, die seit 4 bzw. 5 Jahren überleben, wurden ebenfalls mit aufgenommen. Außerdem wurden Alter, Geschlecht, Sitz und Entstehung des Primartumors sowie Verletzungen des Tumors und die Therapie aufgeführt.

Aus der Tabelle geht hervor, daß bei 50% der aufgeführten Patienten der Krankheitsverlauf relativ kurz war. "c" beträgt hier maximal 18 Monate, "a" schwankt zwischen 1 und 12 Monaten, "b" zwischen 3 und 12 Monaten. 64% dieser Patienten befanden sich bei der Aufnahme im Stadium SYLVEN III, der Rest im Stadium SYLVEN I und II. Es überwiegt das männliche Geschlecht. Bei den übrigen Patienten betrug der gesamte Krankheitsverlauf "c" 2 - 9 Jahre. Hier kann man unterscheiden zwischen kurzem "a" und langem "b" (Dauer von "a" einige Monate, von "b" mehrere Jahre) und langem "a" und kurzem "b" (Dauer von "a" 3 - 4 Jahre, von "b" 6 - 18 Monate). Außerdem gibt es einige Fälle, bei denen "a" und "b" etwa gleich lang sind. Von den 13 Patienten dieser Gruppe befanden sich 5 bei der Aufnahme im Stadium SYLVEN I, 4 im Stadium SYLVEN II und 4 im Stadium SYLVEN III. Patienten mit kurzem "a" und langem "b" sowie mit etwa gleich langem "a" und "b" befanden sich vorwiegend in den Stadien I und II. Vielleicht

hat hier auch die Therapie einen Einfluß auf den Verlauf gehabt. Die Patienten mit langem "a" und kurzem "b" befanden sich bei der Aufnahme im Stadium SYLVEN III. Das entspricht der Erfahrung, daß in einem fortgeschrittenen Stadium jede Therapie zu spät kommt. In dieser Gruppe mit längerem "c" überwiegt deutlich das weibliche Geschlecht.

Aus der Gegenüberstellung der beiden Gruppen mit kurzem "c" und langem "c" könnte man schließen, daß es beim malignen Melanom zwei verschiedene Verlaufsformen gibt: 1. eine kurze Verlaufsform mit einer Gesamtkrankheitsdauer von 1 - 2 Jahren und 2. mit einem Verlauf über mehrere Jahre hinweg. Die in der Tabelle aufgeführten Faktoren wie Alter, Entstehung, Sitz und Verletzung des Tumors einschließlich der Therapie scheinen keinen Einfluß darauf zu haben, welchen Verlauf die Erkrankung nimmt. Signifikant ist allein die Geschlechtsabhängigkeit des Krankheitsverlaufes. Die Chancen sind für das weibliche Geschlecht deutlich günstiger.

Abschließend kann man sagen, der Verlauf eines malignen Melanoms ist unberechenbar und wird von bisher unbekannten Faktoren beeinflusst, Möglicherweise sind hierfür Malignität des Tumors, Immunitätslage des Patienten und hormonale Faktoren entscheidend. Für den Einfluß hormonaler Faktoren spricht die verschiedene Geschlechtsverteilung beim Verlauf.

h) Die Therapie des malignen Melanoms.

Wohl bei keiner anderen bösartigen Geschwulst gehen die Ansichten über die Behandlung so weit auseinander wie beim malignen Melanom. Seit vielen Jahren ist darüber ein heftiger Streit entbrannt. Auf der einen Seite stehen die Vertreter eines rein chirurgischen Vorgehens (8 - 11), auf der anderen die Vertreter einer ausschließlichen Strahlentherapie (1 - 7). Die Differenzen gingen so weit, daß die Befürworter der einen Behandlungsart die Therapie der anderen als Kunstfehler bezeichneten. In den letzten Jahren ist dieser Streit wesentlich gemildert worden und zahlreiche Autoren vertreten heute eine kombinierte Behandlung: Strahlentherapie und Operation (12 - 15). Zu dieser Meinungsänderung hat vor allem die Erkenntnis beigetragen, daß nicht die gewählte Therapie sondern das Stadium, in dem der Patient zur Behandlung kommt, für den Erfolg ausschlaggebend ist (12,13,75,76).

In den angelsächsischen Ländern wird auch heute noch die Operation des malignen Melanoms befürwortet. Der Grund für das alleinige chirurgische Vorgehen ist in der Ansicht zu suchen, daß das maligne Melanom ebenso strahlenresistent sei wie die umgebende Haut (8). Diese Beobachtung wird in Europa nicht bestritten, jedoch wurde mit der durch CHAUL und GREINER (77) in Deutschland entwickelten Nahbestrahlung eine Technik eingeführt, die das alte Urteil von der Strahlenresistenz des malignen Melanoms aufhob und auch dem Strahlentherapeuten Behandlungsmöglichkeiten erschloß. In der Zwischenzeit wurden zahlreiche Erfolgsstatistiken über die

Behandlung des malignen Melanoms mit Hilfe der Nahbestrahlung allein, der reinen Operation und der kombinierten Behandlung veröffentlicht. Aus dem veröffentlichten Zahlenmaterial läßt sich aber nur schwer eine Überlegenheit der einen oder anderen Therapieart ableiten. Ein Vergleich ist deshalb so schwierig, da bei Nichtberücksichtigung des Stadiums der Patienten die Zahlen ein falsches Bild wiedergeben. Um einen möglichst objektiven Vergleich zu erhalten, schlägt KALKOFF (13) vor, die Wirksamkeit der Therapie nur an den Fällen zu prüfen, die im Stadium I, d.h. ohne klinisch erkennbare Metastasen zur Behandlung kommen. In der folgenden Tabelle (entnommen bei LUBINUS (14), die keinen Anspruch auf Vollständigkeit erhebt, sind die Erfolgszahlen einiger Autoren mit den verschiedenen Behandlungsmethoden gegenübergestellt (Tabelle 13). Ein Vergleich der Prozentzahlen der 5-Jahresheilungen zeigt, daß diese bei den verschiedenen Behandlungsarten zwischen 30 und 80% schwanken. Die hohe Erfolgsquote bei der reinen Strahlentherapie bedarf jedoch einer Einschränkung. Abgesehen von der geringen Zahl der Fälle muß vor allem die Unsicherheit in der Diagnostik berücksichtigt werden. Nach SCHIRREN (76) ist bei der nur klinisch gestellten Diagnose durch einen erfahrenen Dermatologen in 4% der Fälle mit einer Fehldiagnose zu rechnen; im allgemeinen habe man aber 24% Fehlsurteile zu erwarten. Um diesen Prozentsatz wären die Erfolgsziffern der Strahlentherapeuten zu korrigieren, um sie mit den "gereinigten" Statistiken der Chirurgen vergleichen zu können. Berücksichtigt man diesen Unsicherheitsfaktor, so kann man schon aus dieser kleinen Tabelle ersehen, daß bei umschriebenen

Autor	Jahr	weiter- minierte Fälle	Davon ohne Meta- stasen	Ohne Metastasen bei Behandlungsbeginn			
				rein chirurgische Fälle	kombiniert behandelte Fälle	nur bestrahlt Fälle	%5-J.H.
PACK	1952	107	20	22	31,8		
MEYER	1953	65	29	19	66,7		
WRIGHT	1953	132	74	98	40		
HERGARTEN	1951	55	47			26	80,8
HEILRIEGEL	1952					14	87,7
HEILRIEGEL +)	1960					88	54,5
WIESCHER	1953					13	69
NOSKO	1954	42	50		10	60	2
JØRGSHOLM	1955	219	61	74	44,5	44	52
						15	63

Tabelle 13: 1)

Erfolgssziffern verschiedener Autoren bei der Behandlung des malignen Melanoms.

1) entnommen bei LUBINUS (14)

+) Dieser Wert wurde zusätzlich eingefügt.

Melanomen chirurgische Behandlung, Nahbestrahlung und kombinierte Behandlung gleichwertig sind. Die Erfolgsquoten liegen bei den Frühfällen durchweg zwischen 40 und 60% 5-Jahresheilungen. Diese Zahl wird jedoch deutlich reduziert, wenn regionale Metastasen vorliegen. Die 5-Jahresüberlebensrate sinkt dann auf 10 - 30% (8,9,12,44). Im Stadium III ist die Prognose aussichtslos.

An dieser Stelle sei noch kurz erwähnt, daß es beim malignen Melanom an und für sich falsch ist, von einer Heilung zu sprechen. Besser wäre es, es würde nur der Begriff symptomfrei benutzt, da es eine Heilung der Melanomkrankheit nicht zu geben scheint. Es sind Fälle bekannt, bei denen nach 10 und sogar 20 Jahren Spätrezidive bzw. Metastasen auftraten (12).

α) Strahlentherapie

Während früher hohe Röntgendosen von 20 - 30 000 r verabfolgt wurden, ist man heute allgemein dazu übergegangen, kleinere Dosen fraktioniert bis 10 000 r insgesamt zu verwenden. Dieses Verhalten vermeidet Röntgenulcera. HELLRIEGEL (36) empfiehlt die Direktbestrahlung des Tumors mit dem Nahstrahlgerät mit ca. 7 - 9 000 r und 50 kV, die tangentielle Durchstrahlung der Umgebung mit 2 000 r und 250 kV sowie die Bestrahlung der regionären Lymphknoten.

Die Strahlentherapie eines bereits metastasierten Melanoms ist sehr problematisch, weil die erforderlichen hohen Dosen nicht in die Tiefe gebracht werden können, ohne einen schweren Schaden des umliegenden Gewebes zu setzen. In neuerer Zeit wurde deshalb das

Betatron-Gerät zur Behandlung der Metastasen eingesetzt, da diese Technik ein Eindringen der Strahlen in die Tiefe bei Schonung der Haut erlaubt.

Nicht verschwiegen werden dürfen in diesem Zusammenhang Arbeiten von GERTLER und GARTMANN (78), die zeigten, daß Serienschnitte von lege artis bestrahlten Melanomen an einigen Stellen noch Zellaktivität aufweisen. Sie fordern daher eine weite Excision des bestrahlten Tumors, um eventuell nicht geschädigte Zellen zu entfernen.

Wir müssen auch auf die Beobachtungen von HEITE (79) verweisen, der nach Röntgenbestrahlung eines Gewebes einen Hyaluronidaseeffekt nachweisen konnte. Das bedeutet, daß bereits bei niedrigen Röntgendosen die Barriere des gesunden Gewebes gegen interstitielle Flüssigkeitsverschiebungen aufgelockert wird, was eine Absiedelung von Tumorzellen begünstigen könnte.

5) Operation

Da die Gefahr der lymphatischen oder hämatogenen Absiedelung beim Melanom außerordentlich groß ist - eine Eigenschaft, die viel zur Befürwortung der Strahlentherapie beitrug, - erfordert beim chirurgischen Vorgehen besondere Maßnahmen. Die Operation sollte in Vollnarkose vorgenommen werden, um eine mögliche Ausschwemmung von Tumorzellen beim Einstich und der Infiltration des Gewebes zu vermeiden. Es wird die Excision des Tumors weit im Gesunden (5 cm Abstand) empfohlen. Befürwortet wird außerdem die primäre Elektrokoagulation, die einen Schutz gegen Zellverimpfungen und durch den Koagulationsverschluß der Blut- und Lymphbahnen die örtliche Beschränkung

des Prozesses bietet. Die Amerikaner fordern die Entfernung des Tumors und des gesamten bis zu den regionären Lymphdrüsen reichenden Gewebes einschließlich der Muskelfascie (9,45). Ist der Sitz des Tumors an einer Extremität zu weit distal, daß dieses Vorgehen nicht möglich ist, so wird die zweizeitige Operation - Entfernung des Tumors weit im Gesunden und zu einem späteren Zeitpunkt die Entfernung der regionären Lymphdrüsen - oder die Amputation der Extremität empfohlen (45,80). Die Frage, ob eine prophylaktische Lymphdrüsenentfernung die Heilungsaussichten verbessert, ist noch ungeklärt. Die Tatsache jedoch, daß in 50% aller unverdächtigen Lymphknoten bereits kleinste metastatische Herde nachweisbar waren, scheint die Behandlung der klinisch unverdächtigen Drüsen zu rechtfertigen.

γ) Kombinierte Behandlung

Auf Grund der guten Erfolge der Nahbestrahlung wird heute in Europa von vielen Seiten eine kombinierte Behandlung empfohlen und zwar die Nahbestrahlung des Primartumors und anschließend die Entfernung des Herdes. (13,14). KALKOFF warnt jedoch davor, im Vertrauen auf die nachfolgende Operation die Bestrahlung mit einer ungeeigneten Methode oder ungenügenden Dosen durchzuführen. Sollen die Lymphbahnen und regionären Lymphknoten mitbehandelt werden sei es prophylaktisch oder weil sie befallen sind, so wird deren alleinige Bestrahlung nicht für ausreichend erachtet. Der Vorbestrahlung sollte immer die chirurgische Ausräumung folgen (12,75,81). SCHREUSS und SCHIRREN (35,76) raten dagegen bei einem malignen Melanom im Stadium I zu einem exspektativen Verhalten bezüglich der Behandlung der Lymphknoten.

Abschließend muß noch einmal wiederholt werden, welche Behandlungsart auch gewählt wird, die Prognose über das Schicksal des Patienten liegt in der Frühdiagnose (75). Wie erwähnt sind mit allen drei besprochenen Behandlungsmethoden im Stadium I in 60 - 70% der Fälle 5-Jahresüberlebensraten möglich, im Stadium II sind dies nur noch 10% oder wenig mehr, während im Stadium III keine Aussicht mehr besteht.

Die Ergebnisse der Therapie bei unserem Krankengut sind in Tabelle 14 zusammengestellt aufgegliedert nach Behandlungsart und Stadium, in dem die Patienten zur Aufnahme kamen. 15 unserer Patienten befanden sich im Stadium III. Wie schon erwähnt ist in diesem Stadium die Prognose aussichtslos. 12 dieser Patienten verstarben im Laufe des ersten Jahres, drei im Laufe des zweiten Jahres nach der Klinikaufnahme unabhängig von der Behandlung. Bei der Besprechung der verschiedenen Therapieformen werden diese Patienten daher nicht berücksichtigt.

1. Bestrahlung des Tumors allein

Bei einem Patient im Stadium I wurde der Tumor allein bestrahlt. Der Patient starb nach 1 Jahr 3 Monaten.

2. Bestrahlung des Tumors und der Lymphknoten.

Diese Behandlung wurde bei drei Patienten im Stadium II durchgeführt. Zwei Patienten verstarben innerhalb weniger Monate, ein Patient nach 2 Jahren 6 Monaten.

Behandlung	Überlebenszeiten		
	SYLVEN I lebt	gest.nach	SYLVEN II lebt
Bestrahlung des Tumors allein		1 J.3 Mon.	SYLVEN III gest.nach
Bestrahlung des Tumors und der Lymphknoten		9 Mon. 3 Mon. 2 J.6 Mon.	9 Mon. 4 Mon. 6 Mon. 10 Mon. 2 Mon. 5 Mon.
Vorbestrahlung des Tumors und Excision des Herdes	4 J.	5 J.	1 J.
Vorbestrahlung und Excision des Tumors	1 J.6 Mon.	5 J. 1 J. 1 J.6 Mon.	1 J.
Nachbestrahlung der Lymphknoten			
Vorbestrahlung und Excision des Tumors	2 J.	2 J.	
Ausräumung der Lymphknoten			
Vorbestrahlung des Tumors und der Lymphknoten, Excision des Tumors und der Lymphknoten	1 J.4 Mon. 1 J. 5 Mon.	1 J.	
Excision des Tumors, Nachbestrahlung des Herdes und der Lymphknoten	1 J.6 Mon. 2 J.6 Mon.	5 J.2 Mon.	1 J.6 Mon. 1 J. 10. Mon. 6 Mon. 6 Mon.
Cytostatika			4 Mon. 3 Mon. 6 Mon.

Tabelle 14:

Therapie und Überlebenszeiten der Patienten.

3. Vorbestrahlung des Tumors und Excision des Herdes.

Es kamen zwei Patienten im Stadium I und ein Patient im Stadium II zu dieser Behandlung. Eine Patientin aus dem Stadium I lebt seit 4 Jahren, ein Patient aus dem Stadium I starb nach 5 Jahren. Der Patient aus dem Stadium II lebt seit einem Jahr.

4. Vorbestrahlung und Excision des Tumors,
Nachbestrahlung der Lymphknoten.

Vier Patienten aus dem Stadium I kamen zur Behandlung. Davon lebt ein Patient seit 1 Jahr und 6 Monaten, ein Patient starb nach 5 Jahren, zwei Patienten starben nach 1 bzw. 1 Jahr und 6 Monaten. Ein Patient aus dem Stadium II verstarb nach einem Jahr.

5. Vorbestrahlung und Excision des Tumors,
Ausräumung der Lymphknoten.

Ein Patient aus dem Stadium I lebt nach 2 Jahren, ein Patient aus dem Stadium II lebt ebenfalls seit 2 Jahren.

6. Vorbestrahlung des Tumors und der Lymphknoten,
Excision des Tumors und der Lymphknoten.

Es kamen drei Patienten zur Behandlung, zwei aus dem Stadium I, einer aus dem Stadium II. Beide Patienten aus dem Stadium I leben seit 1 Jahr 4 Monaten bzw. 1 Jahr 5 Monaten. Der Patient aus dem Stadium II verstarb nach 1 Jahr.

7. Excision des Tumors und Nachbestrahlung
des Herdes und der Lymphknoten.

Es wurden je zwei Patienten aus dem Stadium I und II behandelt. Von den Patienten aus dem Stadium I lebt einer seit 1 Jahr 6 Monaten, der andere verstarb nach

2 Jahren 6 Monaten. Eine Patientin aus dem Stadium II lebt seit 5 Jahren 2 Monaten, ein Patient verstarb nach 1 Jahr 6 Monaten.

Abschließend ist zu sagen, daß ein Vergleich der einzelnen Therapieformen an unserem kleinen Krankengut nicht möglich ist. Man muß sich vergegenwärtigen, daß hier 7 verschiedene Therapieformen bei 12 Patienten im Stadium I, bei denen nach der Literatur ein Vergleich nur erlaubt ist, angewandt wurden. Die Patienten verteilen sich zudem nicht gleichmäßig auf die verschiedenen Behandlungsarten. Die Nachbeobachtungszeit ist außerdem sehr kurz. Nach einigen Jahren dürfte sich vielleicht ein besseres Resultat ergeben. Fünf unserer Patienten aus dem Stadium I leben nach 1 - 2 Jahren. Ihre Lebenserwartung läßt sich nicht abschätzen.

Der Vollständigkeit wegen sei noch kurz auf die Behandlung von drei Patienten im Stadium III mit Cytostatica eingegangen. Eine Patientin des Stadiums III mit generalisierter Metastasierung der Haut wurde mit Endoxan, E 39 und Sarvinal behandelt. Die Patientin starb nach 4 Monaten. Ein weiterer Patient ebenfalls im Stadium III erhielt 4,7 g Endoxan, ein dritter Patient 6 g Endoxan. Auch diese beiden Patienten starben innerhalb von 3 bzw. 6 Monaten. Ein Erfolg der Cytostatica-Therapie im Sinne eines lebensverlängernden Effektes wurde nicht beobachtet. Es hatte dagegen den Anschein, als würde durch die Behandlung mit Cytostatica die Abwehrkraft der Patienten eher geschwächt.

Einer der drei oben genannten Patienten erhielt zusätzlich Plasma von Jugendlichen. Diese Behandlung

wurde von SCHREUSS (58) vorgeschlagen und hat ihre Begründung in der Vorstellung, daß das maligne Melanom in der Jugend vielleicht deshalb sehr selten sei, da das Plasma Jugendlicher möglicherweise Faktoren enthalte, die die Entstehung eines Melanoms verhindern. Ein Patient erhielt an 12 aufeinander folgenden Tagen je 15 ccm Blutplasma von Jugendlichen unter 15 Jahren. Ein Erfolg war auch unter dieser Therapie nicht zu beobachten.

Ein anderer Patient erhielt 10 Injektionen mit Lyssavaccine. Diese Behandlung geht auf eine Mitteilung von PACK (45) zurück, der bei einer Patientin mit malignem Melanom beobachtete, daß eine deutliche Besserung auftrat und die Patientin sogar mehrere Jahre symptomfrei war, nachdem sie wegen eines Hundebisses 15 Injektionen von Tollwutvaccine erhalten hatte. Diese Behandlung wurde von PACK (45) noch bei 12 weiteren Patienten durchgeführt, konnte aber nur bei zweien eine Besserung erzielen. Bei unserem Patienten konnte ebenfalls keine Besserung beobachtet werden.

IV. Zusammenfassung

Im allgemeinen Teil der vorliegenden Arbeit wird über die Beziehung zwischen Naevuszellnaevus und malignem Melanom sowie deren histologische Differenzierung berichtet. Die verschiedenen Theorien über die Histogenese der Melanocyten werden gegenübergestellt. Anschließend werden Diagnose und Differentialdiagnose des malignen Melanoms besprochen. Es werden die klinischen Zeichen aufgeführt, die auf die Diagnose malignes Melanom hinweisen. Pigmentierte Hautveränderungen, die bei der Differentialdiagnose in Betracht kommen, werden angeführt. In einem weiteren Kapitel werden physikalische und chemische Methoden besprochen, die zur Diagnose des malignen Melanoms herangezogen werden können. In diesem Zusammenhang wird auf die klinische Bedeutung der Melanogenurie eingegangen und dabei festgestellt, daß die Melanogenreaktionen im Harn nur positiv werden, wenn pigmentierte Lebermetastasen in genügender Zahl und Größe auftreten.

In den folgenden Kapiteln werden die Beobachtungen am eigenen Krankengut dargestellt und mit den Angaben in der Literatur verglichen.

In den Jahren 1950 - 1960 kamen 48 Patienten mit der klinischen Diagnose malignes Melanom zur Aufnahme. Bei 40 Patienten konnte die Diagnose eindeutig durch die Histologie oder den Verlauf gesichert werden. Den Untersuchungen liegt dieses reduzierte Krankengut zu Grunde. Zum besseren Vergleich wurden die Patienten nach den Krankheitsstadien von SYLVEN eingeteilt. Dabei wurden folgende Befunde erhoben:

1. Es wird eine Zunahme der Häufigkeit des malignen Melanoms am eigenen Krankengut nachgewiesen.
2. Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 54 Jahren; der jüngste Patient war 15, der älteste 94 Jahre alt. Zwischen 50 und 60 Jahren war das maligne Melanom am häufigsten. Beide Geschlechter waren gleich häufig befallen.
3. Ein bevorzugtes Auftreten des malignen Melanoms bei einem bestimmten Pigmenttyp konnte nicht nachgewiesen werden.
4. Bei einer Patientin wurde ein familiäres Vorkommen des malignen Melanoms beobachtet.
5. Ein gehäuftes Auftreten bestimmter Erkrankungen in der Vorgeschichte war nicht nachweisbar.
6. Die klinischen Daten der Patienten wie Blut-senkungsgeschwindigkeit, Blutbild und Elektro-phorese zeigten in den verschiedenen Krankheits-stadien ein uncharakteristisches Verhalten.
7. Die Melanogenreaktionen im Harn waren bei allen Patienten negativ.
8. Der Sitz des Primärtumors war bei 19 Patienten an der unteren Extremität, bei 14 Patienten am Rumpf und bei 7 Patienten an Kopf und Hals.
9. Es werden Pigmentierung, Form, Größe, Konsistenz, Oberfläche und umgebende Haut des Primärtumors beschrieben.
10. Bei 27 Patienten entstand das Melanom aus einer bösartigen Degeneration eines Naevuszellnaevus, bei 3 Patienten aus einer Melanose circonscrite précancéreuse DUBREUILH und bei 8 Patienten spontan. 12 Patienten gaben in der Vorgeschichte einmaliges oder mehrfaches Trauma eines Naevus-

zellnaevus an. Zwei Patienten berichten über das Auftreten des Tumors nach mehrfachem Trauma auf einen unauffälligen Hautbezirk. Hormonale Einflüsse bei der Entstehung konnten bei unseren Patienten nicht nachgewiesen werden.

11. Es wurde der Einfluß verschiedener Faktoren auf den Verlauf der Erkrankung untersucht.

In Übereinstimmung mit den Angaben in der Literatur wurde auch bei unserem Krankengut gefunden, daß das Stadium der Erkrankung, in dem der Patient zur Aufnahme kommt, von ausschlaggebender Bedeutung ist. Unabhängig von der Behandlung verstarben 80% der Patienten im Stadium III im ersten Jahr und die restlichen 20% im zweiten Jahr nach der Behandlung.

Eine Altersabhängigkeit vom Krankheitsverlauf war nicht zu erkennen.

Dagegen konnte eindeutig ein Einfluß des Geschlechts auf die Prognose nachgewiesen werden. Frauen haben demnach relativ günstigere Überlebenschancen. Bei unserem Krankengut überlebten ausschließlich Frauen aus dem Stadium I 4 - 5 Jahre.

Es zeigte sich, daß kleinere Tumoren im Stadium I und II und größere Tumoren im Stadium II und III auftraten und die Überlebenszeiten kleinerer Tumoren eher etwas länger war als die der größeren.

Bei vier Patienten konnten Verletzungen des bereits bestehenden und mit großer Sicherheit als maligne zu bezeichnenden Tumors nachgewiesen werden. Ein Einfluß dieser traumatisierenden Manipulationen auf den Verlauf war nicht zu erkennen.

Sitz und Entstehung des Tumors waren ebenfalls für den Verlauf der Erkrankung ohne Bedeutung.

Tumorbestand und Überlebenszeiten der Patienten wurden gegenübergestellt. Daraus ließ sich keine Beziehung zwischen Tumorstadium und Verlauf ableiten. Ordnet man dagegen die Patienten nach der Gesamtdauer des Krankheitsverlaufes, die sich aus Dauer des Tumorbestandes + Überlebenszeit errechnet, so kann man zwei Verlaufsformen unterscheiden.

1. eine relativ kurze Verlaufsform über wenige Monate und 2. eine längere Verlaufsform über mehrere Jahre hinweg. Keiner der aufgeführten Faktoren wie Alter, Sitz, Entstehung und Verletzung des Tumors sowie Behandlung scheinen für diesen unterschiedlichen Verlauf verantwortlich zu sein. Nur das Geschlecht scheint eine Rolle zu spielen. Beim weiblichen Geschlecht findet sich vorwiegend die längere Verlaufsform.

In dem Kapitel über die Therapie werden die verschiedenen Möglichkeiten des therapeutischen Vorgehens besprochen. Bei den eigenen Patienten wurden die Bestrahlung allein und in Kombination mit dem operativen Vorgehen in verschiedener Weise angewandt. Es wurden zum Teil die Primärtumoren allein zum Teil die Tumoren und die Lymphdrüsen behandelt. Insgesamt wurden sieben verschiedene Kombinationsmöglichkeiten durchgeführt. Auf Grund des geringen Krankengutes konnten jedoch keine Unterschiede der verschiedenen Behandlungsmethoden nachgewiesen werden.

V. Literaturverzeichnis

- 1) HERGARTEN H. und L. HERGARTEN Fortschr.Röntgenstr.75, 559(1951)
- 2) HELLRIEGEL W. Strahlenther.86,548(1952)
- 3) POPPE H. und G.FRÄDRICH Langenbecks Arch.u.Dtsch. Z.Chir. 278,50(1954)
- 4) EICHHORN H.J. Strahlenther.83,73(1950)
- 5) HESS B. Röntgen-u.Radiumbehandlung S.92 Berlin 1948
- 6) HINTZE A. Arch.klin.Chir.162,345(1930)
- 7) HOLFELDER H. Röntgenprax.1,19(1929)
- 8) PACK G.T.,D.M.GERBER und I.M.SCHARNAGEL Ann.Surg.136,905(1952)
- 9) MEYER H.W. und S.L. GUMPORT Ann.Surg.138,643(1953)
- 10) WRIGHT R.B.,D.H.CLARK, und J.A.MILNE Brit.J.Surg.40,360(1953)
- 11) SODER E. und G.OTT Langenbecks Arch.klin.Chir. 294,582(1960)
- 12) MIESCHER G. Oncologia 13,164(1960)
- 13) KALKOFF K.W. Strahlenther.98,59(1955)
- 14) LUBINUS H. Langenbecks Arch.u.Dtsch. Z.Chir.285,646(1957)
- 15) VONESSEN A. Fortschr.Röntgenstr.u. Nuclearmedizin 86,113(1957)
- 16) GOUGEROT H. Rev.franc.Dermat.1,106(1925)
- 17) SIEMENS H.W. Münch.med.Wschr.99,827(1927)
- 18) DEGOS R. Dermatologie Flammarion Ed. Paris 1953
- 19) JADASSOHN Arch.Dermat.Syph.117,1913
- 20) DARIER J. BULL.Soc.franc.Dermat. 32(1925)
- 21) MEIROWSKY K. Jadassohns Handbch d.Haut- u.Geschlechtskrankheiten Bd. IV,2,671

- 22) TOURAINE R.H. Zschr.Haut-u.Geschlechts-
krankheiten 11,451(1951)
- 23) UNNA P.G. Die Histopathologie der
Hautkrankheiten Berlin 1894
- 24) GANS O. und Histologie der Hautkrank-
G.K.STEIGLEDER heiten Springer Bd.2,238,
(1957)
- 25) HERZBERG J. Arch.klin.u.exper.Dermat.
203,142(1956)
- 26) SPITZ S. Am.J.path.24,59,591(1948)
- 27) MC WORTER und Cancer 7,564(1954)
H.B.WOOLNER
- 28) STEIGLEDER K.G. und Arch.klin.exper.Dermat.
K.WELLMER 202,556(1956)
- 29) DUBREUILH J. Ann.de Dermat.129,205(1912)
- 30) VIRCHOW R. Die krankhaften Geschwülste.
Berlin
- 31) MIESCHER G. Oncologia 7,92(1954)
- 32) MASSON P. Ann.d'anat.path.3,417(1926)
- 33) MASSON P. Cancer 4,9(1951)
- 34) FEYRTER F, Über die peripheren endo-
krinen(parakrinen)Drüsen
des Menschen Maudrich Ver-
lag Wien 1953
- 35) SCHREUSS H.TH. Der Hautarzt 10,440(1960)
- 36) HELLRIEGEL W. Strahlenther.111,510(1960)
- 37) HESS F. Der Hautarzt 11,294(1960)
- 38) MELCZER N. und J.KISS Dermatologica 117,242(1958)
- 39) BRAUER E.W.,A.KOPF, J.Am.med.Assoc.172.1753
V.N.WITTEN u.M.BERMAN (1960)
- 40) LINNELL L.und H.ST.RAPER Biochem.J.29,76(1935)
- 41) EISELT TH. V.Jahresschrift f.prakt.
Heilkunde Prag 190(1858)
- 42) ROTHMAN S. J.Lab.Clin.Med.27,687(1942)
- 43) THORMÄHLEN J. Virchows Arch.108,317(1887)
- 44) SYLVEN B. Acta radiol.(Stockholm)
32,1949,zit.n.SODER undOTT

- 45) PACK G.T., S.L. PERZIK California Med. 66, 283 (1947)
u. L.M. SCHARNAGEL
- 46) ROMSDAHL M., J. POTTER, Surgery 111, 675 (1960)
R. MALGREN, E. CHU und
C. BRINDLEY
- 47) MacDONALD E.J. Malignant melanoma in
Connecticut Minor u. Gordon
1948, zit. n. SODER und OTT
- 48) KERIN R. u. R. KATZENSTEIN Amer. J. Surg. 79, 694 (1950)
- 49) GANS O. Eröffnungsrede Dermatologen-
kongreß Düsseldorf 1959
- 50) DOBSON L. Am. J. Surg. 89, 1128 (1955)
- 51) ALLEN A.C. Arch. of Derm. 82, 325 (1960)
- 52) STROBEL E. u. H. OBERLÄNDER Strahlenther. 113, 508 (1960)
- 53) BERTOLETTI R. und Acta chir. ital. 12, 211 (1956)
GRAPULIN
- 54) MORRIS jr. G.C. und Surgery (St. Louis) 29, 223
R.G. HORN (1951)
- 55) CAWLEY E.P., W.T. KRUSE Arch. of Dermat. 65, 440 (1952)
und M.K. PINKUS
- 56) SCHUERMAN H. Ärztl. Wschr. 1955, 49
- 57) FITZPATRICK TH.B. Arch. of Dermat. 65, 379 (1952)
- 58) SCHREUSS TH. Dermatologenkongreß
Düsseldorf 1959
- 59) ALLEN A.C. und S. SPITZ Cancer 6, 1 (1953)
- 60) MIESCHER G. Arch. f. Dermat. Verh. 22. Tg.
1953, 215
- 61) SCHUERMAN H. Vortrag auf dem Fortbil-
dungskurs in Bonn März 1960
- 62) WRIGHT C.J. J. of path. 61, 507 (1949)
- 63) WEESE M.S. J. Am. Med. Assoc. 138, 1026 (1948)
- 64) GERTLER W. u. H. GARTMANN Berufsdermatosen 7, 239 (1959)
- 65) BÜNGELER W. Münch. med. Wschr. 99, 209 (1957)
- 66) GREIFELT A. Ärztl. Wschr. 676 (1952)
- 67) DARGEON H.W., J.U. EVERSOLE Cancer 3, 299 (1950)
und DEL LUCA
- 68) ALLEN E.P. Brit. med. J. 4947, 1067 (1955)

- 69) NOSKO L. und
S.TAPPEINER Strahlenther.95,389(1954)
- 70) WRIGHT R.B.,D.H.CLARKE
u. J.A.MILNE Brit.J.Surg.40,360(1953)
- 71) VOGLER W.R.,G.D.PERDUE Surg,Gynec.&Obst.106,586
und S.A.WILKINS (1958) zit.n.L.P.WHITE
- 72) WHITE L.P. New Engl.J.Med.260,789(1959)
- 73) BUCHANAN R. Arch.Dermat.83,447(1961)
- 75) MARCHIONINI A.TH.,H. Alman.ärztl.Fortbildg.
BANDMANN,TH.NASEMANN 1960/61,271
und C.SCHIRREN
- 76) SCHIRREN C. Med.Klinik 1960(592)
- 77) CHAOL H. und K. Strahlenther.56,40(1936)
GREINER
- 78) GERTLER W. und H. Dermat.Wschr.136,(1957)
GARTMANN
- 79) HEITE H.J. 25.Kongreß d.Dtsch.Dermat.
Ges.Hamburg Mai 1960
- 80) BOWERS R.F. SURGERY (St.Louis)26,523
(1949)
- 81) VOLKSTÄDT H. Med.Klinik 1960 S.461

An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor Dr.G.Leonhardi für die Überlassung des Themas und die Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit danken.

Herrn Professor Dr. Frey, Direktor der II. Medizinischen Klinik, möchte ich Dank sagen für das Entgegenkommen bei der Untersuchung von zwei Patienten seiner Klinik mit Melanogenurie.

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die
der Medizinischen Fakultät Frankfurt/Main
zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit
mit dem Titel "Zur Klinik des malignen
Melanoms" in der Universitäts-Hautklinik,
Frankfurt am Main unter Leitung von Herrn
Professor Dr.G.Leonhardi ohne sonstige
Hilfe selbst durchgeführt und bei der Ab-
fassung der Arbeit keine anderen als die
in der Dissertation angeführten Hilfsmittel
benutzt habe.

Willy Löhr.

Lebenslauf

Am 24. Februar 1934 wurde ich als Sohn des Oberregierungsrates Dr. Karl Löhner und seiner Ehefrau Irmgard ge. Spielvogel in Eisenach geboren. Nach dem Besuch der Grundschule in Magdeburg wurde ich 1944 in die Oberschule in Neu-Haldensleben aufgenommen. Nach dem Kriegsende besuchte ich die Mittelschule in Calvörde und später die Oberschule in Delmenhorst. 1953 zogen wir nach Salzgitter-Lebenstedt. Dort legte ich am 25.2.1954 an der Städtischen Oberschule die Reifeprüfung ab. Anschließend war ich zwei Jahre Apothekerpraktikant in der St. Martini Apotheke in Braunschweig. Im März 1956 bestand ich die pharmazeutische Vorprüfung. Ich entschloß mich jedoch für das Medizinstudium und wurde im Sommersemester 1956 an der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main immatrikuliert. Hier legte ich im Oktober 1958 die medizinische Vorprüfung und im Wintersemester 1961/62 das medizinische Staatsexamen ab. Seit September 1962 bin ich als Medizinalassistent in der Chirurgischen Klinik des Karl Olga Krankenhauses in Stuttgart tätig.

Meine akademischen Lehrer waren:

1. in den vorklinischen Semestern:

Professor Dr. Starck
Professor Dr. Ortmann
Professor Dr. Wezler
Professor Dr. Felix

Professor Dr. Czerny
Professor Dr. Wieland
Professor Dr. Royen
Professor Dr. Halbsguth
Professor Dr. Giersberg

2. in den klinischen Semestern

Professor Lauche	Professor Wiethold
Professor Kalau	Professor von Reckow
Professor Hoff	Professor Güntz
Professor Altmann	
Professor Radenbach	
Professor Jürgens	
Professor Schrade	
Professor Geißendörfer	
Professor Ungeheuer	
Professor Schwenzer	
Professor Heller	
Professor Holtz	
Professor Herzberg	
Professor de Rudder	
Professor Weiße	
Professor Leonhardi	
Privatdozent Landes	
Professor Thiel	
Professor Zutt	
Professor Mittermeyer	X

